NOV 1 - 1932

NEUE FOLGE · BAND 135 · HEFT 3–5

JOURNAL

FÜR

PRAKTISCHE

CHEMIE

GEGRÜNDET VON OTTO LINNÉ ERDMANN

FORTGESETZT VON HERMANN KOLBE UND E. v. MEYER

HERAUSGEGEBEN VON

J. BREDT, A. DARAPSKY
K. ELBS, H. MEERWEIN, P. PFEIFFER
B. RASSOW

GESCHÄFTSFÜHRENDER HERAUSGEBER

PROF. DR. B. RASSOW, LEIPZIG

LEIPZIG

VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

SALOMONSTRASSE 18b

Bestellungen auf das „Journal" werden von allen Buchhandlungen und von der Verlagsbuchhandlung angenommen. Der Abonnementspreis beträgt pro Band (12 Hefte) im In- und Auslande Rm. 15.— zuzügl. Porto bei direkter Zusendung für das Inland Rm. —.60, für das Ausland Rm. —.70

Ausgegeben am 15. Oktober 1932

Inhalt

Seite

Hans Lederer: Über die Friessche Umlagerung von α-Naphtholestern 49

Mitteilung aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule Stockholm

Bror Holmberg: Aufspaltungen von Mercaptal- und Mercaptolessigsäuren 57

Mitteilung aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

Günther Schiemann und Wolfgang Winkelmüller: Über ein erstes Fluortyrosin und Fluorthyronin sowie kernfluorierte β-Phenyl-äthylamine. 3. Mitteilung über fluorierte Aminosäuren und ihre Abkömmlinge 101

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Heidelberg

R. Stollé und H. Storch: Über die Umsetzung von Dichlor-1,4-phtalazin mit Natriumazid 128

Mitteilung aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Cluj

Eugen Macovski und Eugen Ramontianu: Synthesen in der Homoneurinreihe 137

Mitteilung aus der Chemisch-Technischen Reichsanstalt Berlin

L. Metz: Gefahrlose Darstellung von Dichloracetylen als Vorlesungsversuch 142

R. Graf: Berichtigung 144

Wiederabdruck der im Journal für praktische Chemie veröffentlichten Abhandlungen ohne vorherige Genehmigung ist nicht gestattet.

Für die Aufnahme von Dissertationen gelten besondere Bedingungen, die vom Verlag bekanntgegeben werden.

Manuskripte sind zu senden an den
Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1, Salomonstr. 18b

Ich suche folgende Zeitschriftenreihen zu kaufen:

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Band 1—58
Journal für praktische Chemie, Neue Folge
Journal of the American Chemical Society, vols. 1—47
Liebigs Annalen der Chemie, 1880—1932
Chemisches Zentralblatt, 1879—1930

Nur Originaldruck!

Karl W. Hiersemann, Leipzig C 1, Königstr. 29

Journal für praktische Chemie

N. F. Band 135, Heft 3—5 Oktober 1932

Über die Friessche Umlagerung von α-Naphtholestern

Von Hans Lederer

(Eingegangen am 26. Juli 1932)

Fries und Fink[1]) haben bei ihren Versuchen zur Cumaranonsynthese die nach den Erstgenannten bezeichnete Umlagerung der Phenolester zu den C-alkylierten Phenolen entdeckt, eine Reaktion, die von diesen und anderen Autoren[2]) eingehenden Untersuchungen an den Oxybenzolestern unterzogen wurde. Von Fries wurde die Umlagerung auf die Ester des α- und β-Naphthols übertragen.[3]) Nach den reichhaltigen Versuchsergebnissen in der Benzolreihe, denen zufolge die Substitution durch den eintretenden Acylrest in ortho- oder in para-Stellung erfolgt, ist bei der Umlagerung der β-Naphtholester nur ein Oxyketon mit dem Acylrest in 1 zu erwarten und auch erhalten worden. Die aromatischen Ketone dieser Reihe haben wegen ihres Überganges zu Oxybenzanthronen auch technische Bearbeitung gefunden.[4])

Bei den α-Naphtholestern ist die Bildung von ortho- und para-Oxyketonen zu erwarten, doch wurde bisher nur die Darstellung der 1-Oxynaphthyl-2-ketone verwirklicht. Der Grund ist die bisherige Ausführung der behandelten Reaktion als Naphtholester-Aluminiumchlorid-Schmelze (Backverfahren) und die damit zusammenhängende hohe Temperatur, bei der die ortho-Stellung für die Substitution allein begünstigt ist. In ihrer für das Verständnis und die Methodik der Friesschen Verschiebung überaus wichtigen Arbeit haben Rosenmund und

[1]) Fries u. Fink, Ber. 41, 4272 (1908).

[2]) v. Auwers, Ber. 47, 3292 (1914); 54, 1553 (1921); 58, 34 (1925).

[3]) Fries, Ber. 54, 709 (1921); Fries u. Schimmelschmidt, Ber. 58, 2835 (1925).

[4]) E. P. 248, 791; Chem. Zentralbl. 1927, II, 336.

Schnurr[1]) durch die Einführung von Nitrobenzol als Lösungsmittel zeigen können, daß die Acylwanderung vom Sauerstoff zum Kern bei viel tieferen Temperaturen verläuft, als bisher angenommen wurde. Unter diesen milden Bedingungen ist der Eintritt des Acyls in die para-Stellung bevorzugt, und die Ausführung der Phenolesterumlagerung im Nitrobenzol bei niederen Temperaturen stellt in vielen Fällen die beste Methode zur Synthese der para-Oxyphenylketone dar.

In den vorliegenden Versuchen sollten die para-Oxynaphthylketone, wie auch einige unbekannte ortho-Oxynaphthylketone über die Naphtholester zugänglich gemacht werden. Es wurde im Hinblick auf die technische Bedeutung der 1-Oxynaphthyl-4-ketone zur Erzeugung unlöslicher Azofarbstoffe auf der Faser[2]) eine möglichst große Ausbeute an der para-Verbindung angestrebt. Untersucht wurde die Acylwanderung an den Essigsäure-, Buttersäure-, Phenylessigsäure- und Benzoesäureester des α-Naphthols. Die beiden aliphatischen Reste wandern mit ungefähr der gleichen Geschwindigkeit zum Kern, der Rest der Phenylessigsäure verhält sich ähnlich, wenn er auch langsamer wandert. Während am Benzolkern bei 20° C in vielen Fällen ausschließlich Substitution am para-Kohlenstoff erfolgt, bilden sich unter den gleichen Bedingungen aus α-Naphtholestern immer beträchtliche Mengen der ortho-Verbindungen. Acetyl-α-naphthol lieferte bei 24stündiger Reaktionsdauer bei 25° C 28% p-Oxyacetonaphthon, bei 24stündiger Reaktionsdauer bei 0° C 43—46% p-Oxyacetonaphthon. Demnach wurde bei 0—10° C gearbeitet. Bei noch tieferen Temperaturen ist die Reaktionsgeschwindigkeit zu klein. Die Ketonausbeuten nach der später in ihrer Ausführung beschriebenen Methode sind folgende:

Ester	Reaktionstemperatur in ° C	Ausbeute an Oxyketon		Summe
		para (%)	ortho (%)	
Acetyl-α-naphthol . .	0	42	16	58
Butyryl-α-naphthol . .	0	35	22	57
Phenylacetyl-α-naphthol	0—10	37	14	51

[1]) Rosenmund u. Schnurr, Ann. Chem. **460**, 56 (1928).
[2]) Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, D.R.P. 393701.

Wird der Phenylessigsäureester wie die beiden ersten bei 0° C umgelagert, so sinkt die Ausbeute an Alkalilöslichem (Gemisch des o- und p-Oxyketons) von 62 auf 26 %, wodurch die mit fallender Temperatur stark erniedrigte Reaktionsgeschwindigkeit des fettaromatischen Restes recht deutlich wird. Bei einem Ansatz mit Benzoyl-α-naphthol in Nitrobenzollösung konnte keine Oxyketonbildung beobachtet werden. Bei einem Versuch mit demselben Ester in siedendem Schwefelkohlenstoff konnte nur unveränderter Ester krystallisiert erhalten werden. Es liegt weitgehende Analogie mit den Feststellungen von Rosenmund und Schnurr vor.

Für die Trennung der ortho- von den para-Ketonen war bisher stets die Wasserdampfflüchtigkeit der ortho-Verbindungen herangezogen worden. Mit der Vergrößerung des Moleküles nimmt die Wasserdampfflüchtigkeit der ortho-Oxynaphthylketone stark ab und das 1-Oxynaphthyl-2-benzylketon ist mit überhitztem Wasserdampf (150—170° C) nicht mehr flüchtig. Deshalb war es von Wichtigkeit, in der Krystallisation aus Benzol eine bequeme Methode der Trennung der isomeren Oxynaphthylketone zu finden, die auf der besonderen Leichtlöslichkeit der ortho-Verbindungen im kalten Benzol beruht, in dem die para-Oxynaphthylketone nur begrenzt löslich sind.

Die hergestellten ortho-Oxynaphthylketone sind blaßgelbe, fast weiße, in langen Nadeln krystallisierende Substanzen. Ihre Eigenschaft, sich aus den heißen alkalischen Lösungen beim Abkühlen auszuscheiden, war der Anlaß, ihr Verhalten gegen 0,5 n-Natronlauge zu untersuchen, deren Ergebnis zusammengestellt ist.

Substanz	Vielfaches der berechneten Menge 0,5 n-Natronlauge	
	ortho	para
Oxyacetonaphthon . . .	6	1,25
Oxynaphthyl-propylketon	10	1,25
Oxynaphthyl-benzylketon	unlösl. in 20	1,25

Die Ziffern bedeuten das Vielfache der berechneten Menge 0,5 n-Natronlauge, die zur Lösung eines Moles Oxynaphthylketon notwendig ist. Es sei betont, daß die angegebenen Natronwerte nur für das später beschriebene Löseverfahren

gelten, da auch die mit mehr als der angegebenen Menge 0,5 n-Natronlauge bereiteten Lösungen der ortho-Oxyketone über Nacht ausscheiden. Die Zahlen zeigen, daß die Laugenlöslichkeit der para-Ketone eine sehr gute, von der Größe des eingeführten Acylrestes wenig abhängige ist. Die Natronlöslichkeit des ortho-Oxyacetonaphthons ist viel kleiner als die seines Isomeren und sie fällt bei den höheren Gliedern der Reihe mit wachsender Größe der Kohlenstoffkette. Bei den Acylphenolen haben Sandulescu und Girard ein ähnliches Verhalten festgestellt.[1])

Die vorliegenden Versuche wurden unter großen Schwierigkeiten ausgeführt und konnten durch die selbstlose Unterstützung durch Herrn Dr. F. Neuber, Wien XVII und Frau Bibliothekarin Roesler, Wien IX beendigt werden. Es sei gestattet, beiden ergebenst zu danken.

Experimenteller Teil

Umlagerung des Essigsäure-α-naphthylesters

Essigsäure-α-naphthylester. Die Darstellung folgt der im Beilstein[2]) angegebenen Methode. 48 g α-Naphthol werden mit 102 g Essigsäureanhydrid und 70 g frisch geschmolzenem Natriumacetat unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Das Reaktionsprodukt auf Eis gießen, in Äther aufnehmen, mit Sodalösung und Wasser waschen. Der Äther wird abdestilliert und der beim Reiben erstarrende Rückstand aus 80prozent. Alkohol nach dem Aufkochen mit Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute 50—54 g Ester vom Schmp. 42° C.

Umlagerung. Dazu diente bei allen Versuchen die folgende Apparatur. In einem 100 ccm-Weithalskolben ist ein dreifacher Glasrührer eingesetzt. Der Kolbenhals trägt einen mit Quecksilberverschluß versehenen Rühraufsatz, in dem sich der Rührer bewegt. Der zweite Schenkel des Aufsatzes ist mit einem Chlorcalciumrohr versehen. Der Rührer wird über eine Transmission von einem kleinen Elektromotor getrieben.

---

[1]) Sandulescu u. Girard, Chem. Zentralbl. 1931, I, 931.
[2]) Beilstein, Handb. 2 Aufl. 6. Bd. S. 608.

In dem Kolben wird die Lösung von 6,1 g trockenem, krystallisiertem Essigsäure-α-naphthylester in 30,5 g trockenem Nitrobenzol auf 0° C abgekühlt und dazu 6,2 g wasserfreies Aluminiumchlorid (Kahlbaum, chem. rein, zur Synthese) in Portionen eingetragen. Es wird stets bei 0° C gehalten, bis zur Lösung des Chlorids kräftig gerührt (2—3 Stunden) und dann noch 15 Stunden stehen gelassen. Die braune Nitrobenzollösung wird mit Wasser zersetzt und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wird mit 300 ccm 6prozent. Natronlauge aufgekocht, heiß filtriert und die gelbe alkalische Lösung der Oxyketone mit 20prozent. Salzsäure gefällt, der Niederschlag wird getrocknet auf Ton. Das Rohprodukt wird in 350 ccm Benzol am Rückflußkühler gelöst unter Tierkohlezusatz und krystallisieren gelassen. Mit der Mutterlauge wird die Krystallisation unter Einengen auf 20 ccm zweimal wiederholt. Das p-Oxyacetonaphthon krystallisiert dabei in einer Ausbeute von 42—46% der Theorie aus.

Die eingeengte Mutterlauge wird vom Benzol befreit und der Rückstand aus heißer 80prozent. Essigsäure unter Tierkohleanwendung umkrystallisiert. Nach dem Einengen der Mutterlauge wird die Krystallisation wiederholt. Es werden 16—18% o-Oxyacetonaphthon in langen Nadeln erhalten.

Das erhaltene p-Oxyacetonaphthon wird durch einmalige Krystallisation aus 90prozent. Methylalkohol in kurzen weißen Nadeln vom Schmp. 198° C (korr.) erhalten. Die erhaltene Verbindung ist identisch mit der von Witt und Braun[1]) durch Verseifung des Methyläthers und der von Houben[2]) durch Kondensation von Naphthol mit Acetonitril erhaltenen Verbindung. Beide Autoren geben den Schmelzpunkt mit 198° C an.

Das o-Oxyacetophenon wird unter Tierkohlezusatz aus Methylalkohol umkrystallisiert und zeigt dann den mit der Literatur übereinstimmenden Schmp. 98° C (korr.). Es wurde früher von Witt und Braun[1]) und von Fries[3]) durch Umlagerung von Acetyl-o-naphthol bei 120° C hergestellt.

---

[1]) Witt u. Braun, Ber. **47**, 3216 (1914).
[2]) Houben, Ber. **59**, 2888 (1926).
[3]) Fries u. Schimmelschmidt, Ber. **58**, 2835 (1925).

Umlagerung des Buttersäure-α-naphthylesters

Buttersäure-α-naphthylester. 28,8 g α-Naphthol werden mit 22,5 g Butyrylchlorid[1]) 3 Stunden am Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Aus der mit geglühtem Natriumsulfat getrockneten Lösung wird der Äther am Wasserbad abdestilliert und der Rückstand anschließend im Vakuum destilliert. Im Vakuum der Wasserstrahlpumpe, d. i. 15—18 mm, geht der Ester als fast farblose Flüssigkeit vom Sdp. 182° C (unkorr.) über. Ausbeute 80 bis 83%.

Umlagerung. In eine auf 0° C abgekühlte Lösung von 4,3 g Buttersäure-α-naphthylester in 21,5 g Nitrobenzol werden in Portionen 3,7 g wasserfreies Aluminiumchlorid eingetragen und bis zur völligen Lösung gerührt. Nachher läßt man 15 Stunden bei 0° C stehen, zersetzt mit Wasser und wie oben beschrieben, aufgearbeitet und umkrystallisiert. Dabei scheidet sich das 1-Oxynaphthyl-4-propylketon in einer Ausbeute von 32—36% ab.

Die vom Benzol befreite Mutterlauge krystallisiert man aus 80prozent. Essigsäure unter Tierkohlezusatz um. Die in einer Ausbeute von 20—23% erhaltenen Nadeln sind die o-Verbindung.

Das p-Oxynaphthylpropylketon wird aus 90prozent. Methylalkohol zweimal umkrystallisiert und dabei in kurzen, weißen Nadeln erhalten. Schmp. 167° C (korr.). Das Keton ist leicht löslich in verdünnten Laugen, in heißer Sodalösung, in Methylalkohol, Alkohol, löslich in Aceton und Benzol, unlöslich in Petrol-Äther.

4,310 mg Subst.: 12,43 mg CO_2, 2,680 mg H_2O.

Ber. C 78,5 H 6,6 Gef. C 78,7 H 6,9

Das aus Essigsäure erhaltene 1-Oxynaphthyl-2-propylketon wird aus Methylalkohol umkrystallisiert. Es wird in langen, feinen, fast weißen Nadeln erhalten. Schmp. 85° (korr.).

4,220 mg Subst.: 12,175 mg CO_2, 2,650 mg H_2O.

Ber. C 78,5 H 6,6 Gef. C 78,7 H 6,9

[1]) Dargestellt nach Helferich u. Schäfer, Chem. Zentralbl. 1931, I, 2459.

Das Keton ist leicht löslich in Benzol, Alkohol, löslich in Aceton, wenig löslich in kalter, verdünnter Natronlauge. Es ist schwer flüchtig mit gesättigtem Wasserdampf, geht aber gut mit auf 150—170° C überhitztem Wasserdampf über.

Umlagerung des Phenylessigsäure-α-naphthylesters

Phenylessigsäure-α-naphthylester. Das Chlorid der Phenylessigsäure siedet entgegen der Literaturangabe bei 202°C (unkorr.).[1]) 14,4 g α-Naphthol werden mit 16,2 g Phenylessigsäurechlorid 3 Stunden am Wasserbad erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird im Vakuum destilliert. $Sdp._{15-18^0}$ 232° C (unkorr.). Er geht als schwach gelbliches, zu einem weißen Körper erstarrendes Öl über. Aus 80prozent. Alkohol umkrystallisiert, werden weiße Nadeln vom Schmp. 48° C erhalten. Ausbeute um 80%.

Die auf 0° C abgekühlte Lösung von 3,9 g destilliertem Phenylessigsäure-α-naphthylester in 19,5 g Nitrobenzol wird in Portionen mit 2,75 g Aluminiumchlorid versetzt. Bei dieser Temperatur wird 3 Stunden gerührt. Man läßt dann 10 Stunden bei 0° C stehen und anschließend 10 Stunden bei 5—10° C. Die homogene Reaktionslösung wird zersetzt und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgetrieben. Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol liefert das krystallisierte p-Oxynaphthylbenzylketon in 34—37prozent. Ausbeute.

Die benzolfrei gemachte Mutterlauge wird aus 80prozent. Essigsäure unter Tierkohlezusatz umkrystallisiert. Dabei wird das o-Oxynaphthyl-benzylketon in schönen Nadeln in 14prozent. Ausbeute erhalten. Das p-Oxynaphthyl-benzylketon wird aus Benzol nochmals umkrystallisiert und in schönen Nadeln vom Schmp. 185° C erhalten. Es ist identisch mit der von Houben und Fischer[2]) durch Kondensation von α-Naphthol mit Benzylcyanid erhaltenen Verbindung vom Schmp. 185° C. Die ortho-Verbindung wird durch zweimalige Krystallisation aus Methylalkohol weiter gereinigt. Die blaßgelben, langen Nadeln schmelzen bei 94—95° C (korr.).

---

[1]) Hans Meyer [Monatsh. 22, 427 (1901)] gibt Sdp. 180—183° C an.
[2]) Houben u. Fischer, Ber. 60, 1759 (1927).

4,265 mg Subst.: 12,870 mg CO_2, 2,080 mg H_2O.

Ber. C 82,4 H 5,4 Gef. C 82,3 H 5,45

Die Löslichkeiten des o-Oxynaphthyl-benzylketons sind ähnlich wie die des o-Oxynaphthyl-propylketons. Das o-Oxynaphthylbenzylketon ist sehr wenig flüchtig mit überhitztem Wasserdampf von 150—170° C.

Verhalten der dargestellten Oxynaphthylketone gegenüber 0,5 n-Natronlauge

Eine abgewogene Menge (0,40—1,50 g) des Oxyketons wird mit 1 ccm Methylalkohol verrieben und dazu aus der Bürette 0,5 n-Natronlauge in Mengen zufließen gelassen, die 1, 1,25, 1,5, 2,3,... usw. der berechneten Menge Natronlauge entsprechen. Nach jedem Laugenzusatz wird mit aufgesetztem Steigrohr auf dem Wasserbad erwärmt, nachher auf Raumtemperatur abgekühlt und $^1/_2$ Stunde stehen gelassen. Als zur Lösung ausreichende Menge 0,5 n-Natronlauge wird jene bezeichnet, nach deren Zusatz nach $^1/_2$ stündigem Stehen bei 15° C keine Ausscheidung erfolgt.

Vor der Analyse wurden die p-Oxyketone nach 8tägigem Stehen im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und Paraffin im Vakuum bei 120° C getrocknet, die o-Oxyketone nach der gleichen Vorbehandlung durch Vakuumtrocknung bei 70° C vom Lösungsmittel befreit.

Die Mikroverbrennungen stammen von Herrn Dr. H. Weil in München.

Korneuburg bei Wien.

Mitteilung aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule Stockholm

Aufspaltungen von Mercaptal- und Mercaptolessigsäuren

Von **Bror Holmberg**

(Eingegangen am 31. August 1932)

I. Einleitung

Für meine Ligninuntersuchungen bedurfte ich einer Methode, die gestattete, Mercaptal-essigsäuren unter möglichst gelinden Bedingungen quantitativ in ihre Komponenten aufzuspalten, oder wenigstens daraus die Aldehyde in guten Ausbeuten und unverändertem Zustande wieder frei zu machen. Ich versuchte zuerst[1]) mich zu diesem Zwecke eines Hilfsmittels zu bedienen, das schon E. Fischer[2]) bei der Zerlegung von Aldose-mercaptalen benutzt hat, nämlich des Quecksilberchlorids. Durch dieses Salz werden Mercaptalgruppen gemäß den Bruttoformeln

$$(RS)_2 : CHR_1 + 2\,HgCl_2 + H_2O = 2\,RS.HgCl + OCH.R_1 + 2\,HCl,$$

oder eventuell

$$(RS)_2 : CHR_1 + HgCl_2 + H_2O = (RS)_2 : Hg + OCH.R_1 + 2\,HCl$$

gespalten, und es erschien mir sogar möglich, daß man mit Hilfe dieser Reaktionen die Mercaptalgruppe titrimetrisch bestimmbar machen könnte.

Wie ich vor einigen Jahren gefunden habe[3]), lassen sich nämlich die Sulfhydryle der Mercapto-bernsteinsäure (Thioäpfelsäure) und der Mercapto-β-succinamidsäure (β-Thiomalamidsäure) entsprechend den Reaktionen

$$RSH + HgCl_2 = RS.HgCl + HCl \text{ und } 2\,RSH + HgCl_2 = (RS)_2 : Hg + 2\,HCl$$

[1]) Ingeniörsvetenskapsakademiens Handlingar, Nr. **103**, 19 (1930).
[2]) Ber. **27**, 673 (1894).
[3]) Ingeniörsvetenskapsakademiens Handlingar, Nr. **76**, 10 (1927).

(und der Komplexbildung des Mercuriions mit Halogenionen) nach Zusatz von Quecksilberchlorid und überschüssigem Haloidsalz acidimetrisch bestimmen. Da nun spätere Versuche ergeben haben, daß auch das Sulfhydryl der Thioglykolsäure in ähnlicher Weise vollkommen scharf bestimmt werden kann, so waren damit die ersten Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der skizzierten Methode zur Bestimmung von Mercaptalgruppen erfüllt. Andere Bedingungen hierfür sind natürlich, daß die Aufspaltung der Mercaptalbindung gemäß jenen Formeln hinreichend schnell und vollständig verläuft, und daß die freigelegte Aldehydgruppe oder irgend ein anderer Teil der Aldehydkomponente nicht auf das Quecksilberchlorid chemisch einwirkt; bei einigen Vorversuchen erwiesen sich diese Voraussetzungen, wenigstens bei der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure, als vorhanden. Bei einigen mich speziell interessierenden Kondensationsprodukten von aromatischen Aldehyden mit Thioglykolsäure wurde aber das Sublimat so stark von dem Aldehyd reduziert, daß keine brauchbaren Werte zu erhalten waren. Da es sich aber zeigte, daß die Chlorquecksilber-thioglykolsäure und die Quecksilber-dithioglykolsäure gleich gut wie die Thioglykolsäure selber jodometrisch titriert werden können, so erschien es möglich, durch Austausch der acidimetrischen gegen die jodometrische Titration die Methode weiter auszubilden. In diesen beiden Ausführungsformen habe ich sie jetzt an mehreren Mercaptal- und Mercaptol-essigsäuren und an dem Glykose-diäthylmercaptal geprüft.

Dank der Möglichkeit, auch Mercaptide jodometrisch zu bestimmen, schien es denkbar, auch Salze anderer Metalle als des Quecksilbers zu Hilfe zu nehmen; es galt dann nur ein Metall zu finden, dessen Ion, ohne oxydierend zu wirken, hinreichend komplexe Mercaptide gibt, um Mercaptale und ähnliche Verbindungen praktisch vollständig und mit genügend großer Geschwindigkeit aufspalten zu können. Das auch von E. Fischer[2]) benutzte Silber zeigte sich hierfür aus verschiedenen anderen Gründen weniger gut geeignet, dagegen fand ich im Cadmium ein zwar weniger effektives, aber doch in vielen Fällen verwendbares Mittel.

In Zusammenhang mit den Cadmiumversuchen wurden einige Beobachtungen über das Verhalten von Mercaptal-essig-

säuren Jodlösungen gegenüber gemacht, die es möglich erscheinen ließen, auf die Umsetzung

$$(HOCOCH_2S)_2{:}CHR + J_2 + H_2O = (HOCOCH_2S)_2 + OCH.R + 2HJ$$

eine andere titrimetrische Methode zur Bestimmung der Mercaptalgruppe zu gründen. Quantitative Versuche ergaben jedoch einen etwas zu großen Verbrauch an Jod, weil auch die Dithiodiglykolsäure dazu merkbar beitrug; aber die Reaktion läßt sich jedoch für diagnostische und präparative Zwecke gut verwenden, und die Umsetzung der Dithiodiglykolsäure mit dem Jod erwies sich hinreichend langsam, um eine Untersuchung der kinetischen Verhältnisse bei der Jodoxydation einiger Mercaptal- und Mercaptol-essigsäuren zu erlauben. — Auch einige andere schwache Oxydationsmittel, wie Eisenchlorid, Wasserstoffsuperoxyd und Kaliumpersulfat, wurden geprüft. Das Eisenchlorid war unwirksam, während mit den Peroxyden unbeständige Zwischenprodukte erhalten wurden, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist. Über diese Versuche soll daher erst später näher berichtet werden; dasselbe gilt von einigen Versuchen mit Reduktionsmitteln, die bezweckten, durch gleichzeitige Reduktion der Aldehydkomponenten diese in weniger empfindliche Verbindungen überzuführen.

Bei den Quecksilber-, Cadmium- und Jodversuchen zeigte sich die Formaldehyd-mercaptalessigsäure besonders beständig; dies war auch der Fall bei Versuchen, den Aldehyd daraus mittels anderer Carbonylverbindungen zu verdrängen. Man könnte daher daran denken, durch Ummercaptalisierungen mittels Formaldehyd andere Aldehyde aus ihren Thioglykolsäureverbindungen frei zu machen. In den untersuchten Fällen gelang dies in der Tat so glatt, daß es vielleicht möglich sein wird, hierauf noch eine neue quantitative Bestimmungsmethode zu basieren.

II. Präparatives

Da mehrere der zu den Versuchen benutzten Verbindungen bisher nicht bekannt waren, oder von mir unter wesentlich vereinfachten Bedingungen dargestellt wurden, dürfte eine kurze Beschreibung der Darstellungsmethoden am Platze sein. Die betreffenden Mercaptol-essigsäuren wurden im Rahmen der

Diplomarbeit des Herrn Ingenieurs S. Åberg dargestellt; im übrigen bin ich für elementaranalytische Beihilfe den Herren cand. phil. N. Hellström und Ingenieur R. Winbladh zu Dank verpflichtet.

Formaldehyd-mercaptalessigsäure: Das aus Formalin, Thioglykolsäure und etwas konz. Salzsäure[4]) gewonnene Rohprodukt wurde zuerst aus Wasser und dann durch Fällung mit Benzol aus Essigesterlösung umkrystallisiert; Schmp. 128 bis 129°; Äquiv.-Gew. 98,2, ber. 98,1.

Acetaldehyd-mercaptalessigsäure[5]): Zu einer Lösung der berechneten Menge Paraldehyd in Thioglykolsäure wurden einige Tropfen konz. Salzsäure gesetzt, wobei das Gemisch bald so heiß wurde, daß Kühlung mit Eis erforderlich war, um das Entweichen von noch nicht gebundenem Aldehyd zu verhindern. Nach einigen Minuten entstand eine feste Krystallmasse, die wie oben gereinigt wurde; Schmp. 109–110°; Äquiv.-Gew. 105,1, ber. 105,1.

Propionaldehyd-mercaptalessigsäure: Beim Vermischen von 25 g Thioglykolsäure mit 9 g Propionaldehyd trat eine merkbare Wärmeentwicklung ein, aber noch am folgenden Tage war das Gemisch flüssig; ein Zusatz von konz. Salzsäure rief keine Änderung hervor. Beim Anreiben begann aber das Gemisch zu krystallisieren; nach Abnutschen, Waschen mit etwas Wasser und Umkrystallisieren aus Benzol schmolz die entstandene Verbindung bei 74—75° und zeigte die erwartete Zusammensetzung:

0,2752 g Subst.: 0,3773 g CO_2, 0,1323 g H_2O. — 0,2759 g Subst.: 0,5734 g $BaSO_4$. — 0,1873 g Subst.: 15,51 ccm 0,1078 n-Baryt.

$C_2H_5CH:(SCH_2COOH)_2 = C_7H_{12}O_4S_2$ (224,2)

Ber. C 37,46	H 5,39	S 28,60	Äquiv.-Gew.	112,1
Gef. „ 37,39	„ 5,38	„ 28,54	„	112,0

Glyoxyl-mercaptalessigsäure: Gemäß K. Jönsson[6]) entsteht diese Säure bei der Bromierung der Thiodiglykol-

---

[4]) Gemäß B. Holmberg u. K. Mattisson, Ann. Chem. **353**, 125 (1907).

[5]) Die Säure wurde zuerst von J. Bongartz, Ber. **19**, 1931 (1886); **21**, 478 (1888), dargestellt.

[6]) Svensk Kemisk Tidskrift **16**, 12, 19 (1904); Diss. Lund 1929.

säure in wäßriger Lösung. Da die Umsetzung sich nach der folgenden Gleichung abspielt

$$2\,HOCOCH_2.S.CH_2COOH + 2\,Br_2 + H_2O = HOCOCH:(SCH_2COOH)_2 + HOCO.CHO + 4\,HBr,$$

wurde zur vollständigen Ausnützung der entstehenden Glyoxylsäure in folgender Weise verfahren: zu einer Lösung von 15 g Thiodiglykolsäure in 150 ccm Wasser wurden im Laufe von 15 Minuten und ohne äußere Kühlung 16 g Brom tropfenweise zugefügt, wonach die ein paar Minuten nach dem letzten Bromzusatz farblos gewordene Lösung auf dem Wasserbad bis zu 60 g Gewicht eingedunstet und dann mit 10 g Thioglykolsäure versetzt wurde. Nach dem Erkalten erstarrte dann das Gemisch allmählich zu einer kompakten Krystallmasse, die am folgenden Tage pulverisiert, abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Das dabei teilweise verwitterte Rohprodukt wog dann 22 g; nach Umkrystallisieren zuerst aus Wasser, und nach Trocknen über Schwefelsäure aus Benzol, schmolz die dann wasserfreie Säure bei 159 bis 160° zu einer blasigen Flüssigkeit; Äquiv.-Gew. 80,04, ber. 80,06.

Benzaldehyd-mercaptalessigsäure[5]): Die aus Benzaldehyd und Thioglykolsäure bereitete Säure wurde zuerst aus Wasser und dann durch Fällen mit Benzol aus Essigester umkrystallisiert; Schmp. 126—127°; Äquiv.-Gew. 135,9, ber. 136,1.

Protocatechu-mercaptalessigsäure: Zu einem Gemisch von 7 g Protocatechu-aldehyd und 10 g Thioglykolsäure wurden 3 Tropfen konz. Salzsäure gesetzt, wobei Wärmeentwicklung eintrat und eine braungelbe, dickflüssige Masse entstand. Beim Erkalten erstarrte das Produkt; beim Umkrystallisieren durch freiwillige Eindunstung der Lösung in ungefähr der doppelten Menge Wasser wurden farblose Täfelchen erhalten. Die so rein erhaltene Mercaptalsäure schmolz nach Braunfärbung bei 150—151°.

0,1702 g Subst.: 0,2717 g CO_2, 0,0586 g H_2O. — 0,1758 g Subst.: 0,2687 g $BaSO_4$.

$C_6H_3(OH)_2CH:(SCH_2COOH)_2 = C_{11}H_{12}O_6S_2$ (304,2)

Ber.	C 43,39	H 3,98	S 21,08
Gef.	„ 43,54	„ 3,85	„ 20,99

Ihres Phenolcharakters wegen läßt sich die Säure nicht scharf alkalimetrisch titrieren. Mit Neutralrot als Indikator gaben 0,2798 g Säure einen etwas unscharfen Umschlag für 17,20 ccm 0,1078 n-Baryt, dem Äquiv.-Gew. 150,9, ber. 152,1, entsprechend; bei Gegenwart von Phenolphthalein wurden von 0,2763 g Säure 18,1 ccm derselben Lauge verbraucht, Äquiv.-Gew. 142, ehe eine schwache Rosafärbung bemerkbar wurde.

Vanillin-mercaptalessigsäure: Bei Erwärmen von 7,6 g Vanillin mit 9,2 g Thioglykolsäure in 100 ccm 2 n-Salzsäure entstand binnen kurzem eine homogene Lösung, die sich beim Erkalten trübte und dann 15 g eines grobkrystallinischen Pulvers ausschied. Beim Umkrystallisieren aus 100 ccm Wasser lieferte dieses Pulver 12,5 g farblose, kurze und schräg abgeschnittene Prismen vom Schmp. 136—138°.

0,2118 g Subst.: 0,3510 g CO_2, 0,0847 g H_2O. — 0,1017 g Subst.: 0,1479 g $BaSO_4$. — 0,2707 g Subst. bei der Methoxylbestimmung: 8,46 ccm n/10-$AgNO_3$. — 0,2617 g Subst.: 14,53 ccm 0,1137 n-KOH, Indicator Phenolphthalein und Umschlag etwas unscharf.

$C_6H_3(OH)(OCH_3)CH:(SCH_2COOH)_2 = C_{12}H_{14}O_6S_2$ (318,2)

Ber.	C 45,25	H 4,43	S 20,15	OCH_3 9,75	Äquiv.-Gew.	159,1
Gef.	„ 45,20	„ 4,47	„ 19,97	„ 9,70	„	158,4

Veratrum-mercaptalessigsäure: Beim Vermischen von 5,0 g Veratrumaldehyd mit 5,5 g Thioglykolsäure trat eine schwache Wärmeentwicklung ein und entstand eine homogene, nach dem Erkalten äußerst dickflüssige Masse, die beim Anreiben zusammen mit etwas Wasser vollständig erstarrte. Das Produkt wurde mit 10 g Soda in 100 ccm Wasser gelöst, wonach mit Salzsäure 9,4 g grobkrystallinisches Pulver vom Schmp. 124—126° und Äquiv.-Gew. 167,4 ausgefällt wurden. Beim Umkrystallisieren aus der 10 fachen Menge Wasser wurde die Säure als farblose, dicke Tafeln oder kurze Prismen von demselben Schmelzpunkt erhalten.

0,2012 g Subst.: 0,3477 g CO_2, 0,0887 g H_2O. — 0,1936 g Subst.: 0,2717 g $BaSO_4$. — 0,2010 g Subst.: 12,01 ccm n/10-$AgNO_3$. — 0,2719 g Subst.: 15,20 ccm 0,1078 n-Baryt.

$C_6H_3(OCH_3)_2CH:(SCH_2COOH)_2 = C_{13}H_{16}O_6S_2$ (332,2)

Ber.	C 46,95	H 4,85	S 19,30	OCH_3 18,67	Äquiv.-Gew.	166,1
Gef.	„ 47,13	„ 4,93	„ 19,28	„ 18,53	„	165,9

Piperonal-mercaptalessigsäure[7]): Beim Vermischen von 4 g Piperonal mit 5 g Thioglykolsäure traten ganz ähnliche Verhältnisse wie beim Veratrumaldehyd auf, und die zum Schluß erhaltene Krystallmasse ergab beim Umkrystallisieren aus einer Mischung von 100 ccm Wasser mit 10 ccm Alkohol 8 g farblose Prismen vom Schmp. 138—139° und Äquiv.-Gew. 158,0, ber. 158,1.

Phenylacetaldehyd-mercaptalessigsäure: Von Schuchardt bezogener Phenylacetaldehyd wurde bei 20 mm destilliert; von einer dabei erhaltenen Fraktion vom Sdp. 93 bis 94° wurden 4 g mit 6 g Thioglykolsäure versetzt. Dabei trat Wärmeentwicklung ein, aber das Gemisch war nach dem Erkalten und noch am folgenden Tage fortwährend flüssig. Beim Ausrühren mit konz. Salzsäure trat zuerst kein Effekt ein, aber nach einigen Stunden war das Gemisch dann in eine kompakte Krystallmasse übergegangen. Mit 15 g Soda in 100 ccm Wasser ergab diese Masse eine milchige Lösung, die mit Benzol aufgeklärt wurde, wonach mit Salzsäure ein bald freiwillig krystallisierendes Öl ausgefällt wurde. Ausbeute 7 g an einem Produkt, das nach Umkrystallisieren aus Benzol bei 99—100° schmolz.

0,2107 g Subst.: 0,3891 g CO_2, 0,0943 g H_2O. — 0,2160 g Subst.: 0,3536 g $BaSO_4$. — 0,2634 g Subst.: 15,86 ccm 0,1155 n-KOH.

$C_6H_5CH_2CH{:}(SCH_2COOH)_2 = C_{12}H_{14}O_4S_2$ (286,2)

Ber.	C 50,31	H 4,93	S 22,40	Äquiv.-Gew. 143,1
Gef.	„ 50,36	„ 5,01	„ 22,48	„ 143,8

Hydrozimtaldehyd-mercaptalessigsäure: Von Schering-Kahlbaum bezogener Hydrozimtaldehyd wurde im Vakuum destilliert; von der bei 106—108° unter 15 mm Druck übergegangenen Fraktion wurden 3,3 g mit 4,6 g Thioglykolsäure versetzt. Ganz wie bei dem Phenylacetaldehyd wurden 6 g mit Salzsäure umgefälltes Rohprodukt erhalten, das etwas klebrig war und nach zwei Umkrystallisierungen aus Benzol den Schmp. 110—111° zeigte.

0,2937 g Subst.: 0,5604 g CO_2, 0,1416 g H_2O. — 0,2185 g Subst.: 0,3390 g $BaSO_4$. — 0,2631 g Subst.: 16,27 ccm 0,1078 n-Baryt.

---

[7]) Diese Säure ist früher von mir in Ingeniörsvetenskapsakademiens Handlingar, Nr. 103 (1930) beschrieben worden.

$C_6H_5CH_2CH_2CH:(SCH_2COOH)_2 = C_{13}H_{16}O_4S_2$ (300,2)

Ber. C 51,96	H 5,37	S 21,36	Äquiv.-Gew.	150,1
Gef. „ 52,04	„ 5,39	„ 21,31	„	150,0

Zimtaldehyd-mercaptalessigsäure[5]): Während mir die Darstellung dieser Säure in vollständig reinem Zustande zuerst einige Schwierigkeiten bereitete, gelang dies schließlich leicht in folgender Weise: Schuchardtscher Zimtaldehyd wurde bei 15 mm Druck destilliert: von der zwischen 125 bis 130° übergegangenen Fraktion wurden 5 g zusammen mit 7 g Thioglykolsäure in 25 ccm Benzol gelöst. Das Gemisch wurde bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen, wobei sich allmählich krystallinische Aggregate ausschieden. Nach 4 Tagen wurden sie abgesaugt, mit Benzol und Wasser gewaschen und dabei in einer Ausbeute von 7 g erhalten. Das Rohprodukt löste sich fast vollständig klar in Sodalösung und ergab dann beim Ansäuern mit Salzsäure eine Fällung von mikroskopischen Blättchen oder dünnen Täfelchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 145—146,5° schmolzen; Äquiv.-Gew. 148,8, ber. 149,1.

Furfurol-mercaptalessigsäure: Diese von J. Bongartz[5]) nur in einem von Zersetzungsprodukten verunreinigten Zustande dargestellte Säure erhielt ich[8]) als nur wenig gefärbten Rückstand beim freiwilligen Eindunsten einer ätherischen Lösung der berechneten Mengen Furfurol und Thioglykolsäure bei gewöhnlicher Temperatur. Farblose, prismatische Tafeln aus Essigester; Schmp. 108—109°; Äquiv.-Gew. 131,3, ber. 131,1.

Methin-trithioglykolsäure: Die aus wasserfreier Ameisensäure, Thioglykolsäure und Chlorwasserstoff in früher[9]) beschriebener Weise dargestellte Säure wurde aus Wasser umkrystallisiert; Schmp. 170—171° u. Zers.; Äquiv.-Gew. 95,7, ber. 95,4.

Aceton-mercaptolessigsäure[5]): Diese Säure wurde aus Aceton und Thioglykolsäure mit Hilfe von etwas konz. Salzsäure unter Kühlung mit kaltem Wasser dargestellt und aus Wasser umkrystallisiert; Schmp. 136—138°; Äquiv.-Gew. 112,0, ber. 112,1.

---

[8]) Ingeniörsvetenskapsakademiens Handlingar, Nr. **103**, 16 (1930).

[9]) Ann. Chem. **353**, 131 (1907).

Methyläthylketon-mercaptolessigsäure: Diese Säure wurde ganz wie die entsprechende Acetonverbindung aus Methyläthylketon usw. dargestellt und auch aus Wasser umkrystallisiert; Schmp. 109—111°.

0,2058 g Subst.: 0,3018 g CO_2, 0,1102 g H_2O. — 0,3215 g Subst.: 0,6253 g $BaSO_4$. — 0,1993 g Subst.: 15,43 ccm 0,1078 n-Baryt.

$CH_3(C_2H_5)C:(SCH_2COOH)_2 = C_8H_{14}O_4S_2$ (238,2)

Ber.	C 40,30	H 5,92	S 26,92	Äquiv.-Gew.	119,1
Gef.	„ 40,00	„ 5,99	„ 26,71	„	119,8

Brenztrauben-thioglykolsäure und Brenztraubenmercaptolessigsäure: Wie schon J. Bongartz[5]) fand, addieren sich Brenztraubensäure und Thioglykolsäure zu dem Halbmercaptol Brenztrauben-thioglykolsäure der Formel $HOCOCH_2S.C(OH)(CH_3)COOH$. Dieselbe Verbindung erhält man noch bequemer durch Zusammenbringen der Komponenten in Benzol. Dabei entsteht zuerst eine homogene Lösung, die bald und in quantitativer Ausbeute die Säure als lockeres Krystallpulver vom Schmp. 112—113° und Äquiv.-Gew. 89,1 (Umschlag etwas unscharf), ber. 90,06, ausscheidet. Beim Fällen mit Benzol aus ihrer heißen Lösung in Essigester wurde die Säure als kleine, farblose, dicke Täfelchen vom Schmelzpunkt 113—114° (bei langsamer Erhitzung etwas niedriger) erhalten.

0,2042 g Subst.: 0,2516 g CO_2, 0,0814 g H_2O. — 0,4600 g Subst.: 0,5945 g $BaSO_4$. — 0,2650 g Subst. ergaben einen etwas unscharfen Umschlag mit Phenolphthalein und 23,92 ccm 0,1233 n-NaOH.

$HOCOCH_2S.C(OH)(CH_3)COOH = C_5H_8O_5S$ (180,1)

Ber.	C 33,32	H 4,48	S 17,80	Äquiv.-Gew.	90,06
Gef.	„ 33,60	„ 4,46	„ 17,75	„	89,85

Bei in verschiedenen Weisen ausgeführten Titrierungen verhielt sich die Brenztrauben-thioglykolsäure wie ein Gemisch der beiden Komponenten: 0,1969 g Säure in 50 ccm 0,1 n-KJ-Lösung verbrauchten momentan 20,95 ccm, ber. 21,02 ccm, 0,0520 n-J-Lösung, und die von dem folgenden Tropfen Jodlösung verursachte Blaufärbung blieb 2 Stunden sichtbar. — 0,2650 g Säure wurden gegen Phenolphthalein mit 23,92 ccm 0,1233 n-Natronlauge neutralisiert (vgl. oben) und erforderten dann nach Zusatz von 25 ccm 0,5 n-KJ-Lösung und 10 ccm 0,2 m-Sublimatlösung noch 11,82 ccm derselben Lauge, Laugen-

verbrauch also insgesamt 35,74 ccm statt ber. 35,80 ccm, und die Lösung verbrauchte nach der letzten Neutralisierung 13,90 ccm, ber. 13,89 ccm, 0,1059 n-Jodlösung. — 0,1607 g Säure wurden mit 1,2 g Harnstoff und 20 ccm 0,4 m-Cadmiumsulfatlösung versetzt, wobei zuerst eine weiße Emulsion und dann eine flockige Fällung entstand; mit 20 ccm 2 n-Salzsäure ging die Fällung glatt in Lösung, und diese verbrauchte 8,45 ccm, ber. 8,43 ccm, 0,1059 n-Jodlösung.[10])

Um die Brenztrauben-mercaptolessigsäure[5]) zu erhalten, versetzte ich unter Kühlung 8,8 g Brenztraubensäure mit 18,4 g Thioglykolsäure und erwärmte dann das dabei entstandene, teigige Gemisch aus Brenztrauben-thioglykolsäure und überschüssiger Thioglykolsäure mit 30 ccm konz. Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbade. Dabei entstand eine klare Lösung, die beim Erkalten eine kompakte Kruste von farblosen Krystallen abschied. Diese Krystalle wurden durch Fällung mit Benzol aus ihrer heißen Lösung in Essigester gereinigt, wobei prismatische Täfelchen vom Schmp. 164—165° erhalten wurden.

0,2023 g Subst.: 0,2464 g CO_2, 0,0725 g H_2O. — 0,2040 g Subst.: 0,3740 g $BaSO_4$. — 0,1549 g Subst.: 16,90 ccm 0,1078 n-Baryt.

$HOCO(CH_3)C:(SCH_2COOH)_2 = C_7H_{10}O_6S_2$ (254,2)

Ber.	C 33,05	H 3,96	S 25,22	Äquiv.-Gew. 84,7
Gef.	„ 33,22	„ 4,01	„ 25,18	„ 85,0

Acetessigester-mercaptolessigsäure[5]) und Acetessig-mercaptolessigsäure: Ein Gemisch von 6,5 g Acetessigester mit 9,2 g Thioglykolsäure, das am folgenden Tage noch unverändert war, wurde dann mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt. Dabei trat eine merkbare Wärmeentwicklung ein, und nach Anreiben erstarrte das Gemisch allmählich zu einer kompakten Krystallmasse. Diese wurde mit Wasser ausgerührt, wonach 11 g eines weißen Pulvers abgenutscht werden konnten. Das Rohprodukt wurde in Sodalösung aufgenommen, mit Salzsäure gefällt und schließlich durch Fällen mit Benzol aus Essigester umkrystallisiert. Hierbei wurden kleine, farblose Prismen vom Schmp. 99—101° erhalten.

[10]) Betreffs der Meinung mit den beiden letzten Versuchen vgl. die beiden folgenden Abschnitte.

0,2006 g Subst.: 0,2992 g CO_2, 0,0980 g H_2O. — 0,2000 g Subst.: 0,3158 g $BaSO_4$. — 0,2364 g Subst.: 14,85 ccm 0,1078 n-Baryt.

$C_2H_5OCOCH_2(CH_3)C:(SCH_2COOH)_2 = C_{10}H_{16}O_6S_2$ (296,2)

Ber.	C 40,51	H 5,44	S 21,65	Äquiv.-Gew.	148,1
Gef.	„ 40,68	„ 5,47	„ 21,69	„	147,7

Von der aus Sodalösung umgefällten Acetessigester-mercaptolessigsäure wurden 10 g mit 100 ccm 1 n-Natronlauge versetzt; nach viertägigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde die immer noch alkalische Lösung mit 30 ccm 5 n-Salzsäure angesäuert. Dabei entstand keine Fällung; aber nach Extrahieren der Lösung mit 200 + 100 ccm Äther blieben bei freiwilligem Verdunsten des Äthers 5,6 + 1,4 g krystallinische Rückstände zurück. Beim Umkrystallisieren durch Fällung mit Benzol aus heißer Essigesterlösung wurde die Säure als flache, wetzsteinartig zugespitzte Prismen erhalten. Sie schmolz dann unter Aufschäumen bei 146—147°.

0,1716 g Subst.: 0,2262 g CO_2, 0,0696 g H_2O. — 0,1798 g Subst.: 0,3069 g $BaSO_4$. — 0,1771 g Subst.: 18,30 ccm 0,1078 n-Baryt.

$HOCOCH_2(CH_3)C:(SCH_2COOH)_2 = C_8H_{12}O_6S_2$ (268,2)

Ber.	C 35,79	H 4,51	S 23,91	Äquiv.-Gew.	89,4
Gef.	„ 35,95	„ 4,54	„ 23,44	„	89,8

Lävulin-mercaptolessigsäure[5]): Das aus unterkühlter Lävulinsäure, Thioglykolsäure und etwas Salzsäure gewonnene Rohprodukt wurde aus Wasser umkrystallisiert und ergab dann ein Präparat vom Schmp. 151—153° und Äquiv.-Gew. 94,4, ber. 94,1.

Cyclohexanon-mercaptolessigsäure: Beim Vermischen von 5 g Cyclohexanon mit 9,3 g Thioglykolsäure trat Wärmeentwicklung ein, und es entstand eine dickflüssige Masse, die nach dem Anreiben in eine weiße Krystallmasse überging. Diese wurde mit Salzsäure aus ihrer Lösung in Sodalösung umgefällt und dann aus Essigester mit Benzol gefällt; Schmelzpunkt 138—140°.

0,2016 g Subst.: 0,3364 g CO_2, 0,1094 g H_2O. — 0,1992 g Subst.: 0,3496 g $BaSO_4$. — 0,2510 g Subst.: 17,60 ccm 0,1078 n-Baryt.

$C_6H_{10}:(SCH_2COOH)_2 = C_{10}H_{16}O_4S_2$ (264,2)

Ber.	C 45,41	H 6,10	S 24,27	Äquiv.-Gew.	132,1
Gef.	„ 45,51	„ 6,07	„ 24,11	„	132,3

Acetophenon-mercaptolessigsäure[5]): Das aus Acetophenon und Thioglykolsäure mit Hilfe von etwas konz. Salzsäure gewonnene Kondensationsprodukt wurde in Sodalösung gelöst und die klar filtrierte Lösung mit Salzsäure gefällt. Das dabei ausgeschiedene, feinkrystallinische Pulver wurde aus Essigester und Benzol umkrystallisiert und ergab dabei Rosetten von farblosen, seidenglänzenden, flachen Nadeln: Schmp. 134—135° und Äquiv.-Gew. 142,9, ber. 143,1.

Benzophenon-mercaptolessigsäure[5]): Die wie die vorige dargestellte und gereinigte Säure schmolz bei 174 bis 175° und zeigte das Äquiv.-Gew. 174,0, ber. 174,1.

III. Quecksilberversuche

A. Vorversuche

Um die Verhältnisse bei der Einwirkung von Mercurisalzen auf die Mercaptalbindung kennen zu lernen, wurden zuerst einige orientierende, kinetische Versuche mit der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure angestellt. Hierbei wurden je 10 ccm einer 0,1 molaren Lösung der Säure mit den erforderlichen Reagenzien versetzt, mit Wasser auf 40 ccm verdünnt und dann bei 20,0° aufbewahrt. Nach passenden Zeiten wurde dann Bromkalium im Verhältnis 4 KBr:$HgCl_2$ oder mehr hinzugefügt, worauf das Gemisch dann mit 0,1 n-Kalilauge gegen Phenolphthalein neutralisiert wurde. Sämtliche, nicht zu viel Haloidsalz enthaltende Lösungen trübten sich beim Zusatz von Sublimat und zeigten deutlichen Aldehydgeruch. Allmählich gingen die Lösungen in fast gelatinöse, breiartige Gemische über, um dann bei längerem Aufbewahren grobkörnige, schwere Pulver abzusetzen. Beim Titrieren lösten sich diese Fällungen in dem Maße, wie Lauge zugefügt wurde, und sobald der Umschlag wenigstens einige Minuten bestehen blieb, wurde die Laugenmenge abgelesen. Dank den Niederschlägen dauerten jedoch die Titrierungen an und für sich einige Minuten, die Bestimmungen sind daher durchgehend ein wenig zu hoch ausgefallen. Bei Doppelversuchen wurden jedoch sehr gut untereinander übereinstimmende Werte erhalten. Daß die Fehler nicht nennenswert sein können, geht aus der Reihe

hervor, bei der vom Anfang an Bromkalium zugesetzt wurde.[11])

Die Resultate der Messungen sind in der Tab. 1 zusammengestellt. Die Umsetzung wird darin in Prozenten von der überhaupt möglichen angegeben, während als Bezeichnung für die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure H_2A verwendet wird.

Tabelle 1

Zusammensetzungen der Lösungen	Zeit in Minuten: 5	10	30	60	140
	Umsetzungen				
$[Na_2A] = 0{,}025$ $[HgCl_2] = 0{,}025$	42,2	43,2	44,6	46,9	66,6
$[H_2A]$ = „ „ = „	37,3	45,4	46,0	46,9	58,5
$[Na_2A]$ = „ „ = 0,05	65,8	72,6	78,3	85,6	96,7
$[H_2A]$ = „ „ = „ $[CH_3.SO_3H] = 0{,}05$	55,4	66,2	77,7	82,8	91,2
„ = „ „ = „	55,3	66,4	77,1	82,3	94,6
„ = „ „ = „ [KCl] = 0,1	—	47,8	—	70,3	91,0
„ = „ „ = „ [KBr] = 0,2	—	2,2	—	8,3	32,6
„ = „ „ = „ [KJ] = 0,2	—	—	—	—	1,0

Aus den angeführten Zahlen geht deutlich hervor, daß nur ionisiertes Quecksilber, $\overset{++}{Hg}$, oder ein einwertiges, teilweise komplexes Ion $\overset{+}{HgX}$, mit der Mercaptalgruppe merkbar schnell zu reagieren vermag, und daß die Reaktion in ursprünglich neutraler Lösung anfangs ein wenig schneller als in saurer verläuft. Dies findet darin seine natürliche Erklärung, daß sich in den neutralen Lösungen die reagierende Mercaptalgruppe in einem vollständiger negativ ionisierten Molekulverband als in den sauren befindet. Der Unterschied ist jedoch nur unbedeutend, und irgend ein anderer Effekt als der, welcher in Zusammenhang mit dem Zurückdrängen der Dissoziation der beteiligten Mercaptalsäure bestehen kann, übt offenbar eine Vergrößerung der Wasserstoffionkonzentration der Lösungen nicht aus. Wenn die Halogenionenkonzentration nicht zu groß

[11]) Genauere Resultate dürfte man durch Jodtitrierungen erhalten können. Diese Versuche wurden aber zu einer Zeit ausgeführt, vgl. Ingeniörsvetenskapsakademiens Handlingar, Nr. 103, 19 (1930), da ich noch nicht mit dieser Methode vertraut war; für den hier nachgestrebten Zweck habe ich eine Wiederholung der Messungen für überflüssig gehalten.

ist, geht die Umsetzung sehr schnell vor sich, aber sie wird bald von der gleichzeitig mit der Mercaptidbildung eintretenden Ionisierung von einer dieser entsprechenden Menge Chlor sichtlich gebremst. Wird nur 1 Mol. Sublimat pro Mol. Mercaptalsäure genommen, so kommt die Reaktion fast zum Stillstand, wenn etwa die Hälfte des Mercaptans abgespalten worden ist, was dadurch erklärlich wird, daß sich die wahrscheinlich auch an und für sich nur sehr träge reagierende, primär gebildete Chlorquecksilber-thioglykolsäure, $HOCOCH_2S.Hg.Cl$, zum allergrößten Teil in fester Form ausscheidet. In weniger stark sauren Lösungen dürfte auch ein inneres Salz, $O\overline{COCH_2S.Hg}$, entstehen können und hierdurch werden vielleicht die kleinen Anomalien unter den Werten der ersten Reihe im Vergleich zu den der zweiten Reihe erklärt. Deutlicheres Opalescieren der titrierten Reaktionslösungen deutete außerdem an, daß in den Versuchen mit neutralisierter Säure etwas Sublimat zu Kalomel reduziert worden war.

Die Möglichkeit, daß die Zersetzung des Mercaptals in zwei mit wesentlich verschiedenen Geschwindigkeiten verlaufenden Stadien verläuft, scheint hier nicht zuzutreffen, sondern in dem Maße, wie das eine Mercaptanmolekül abgespalten wird, scheint das andere sehr schnell nachzufolgen; ein präparativer Versuch, die Bildung eines Halbmercaptals nachzuweisen, fiel auch negativ aus. Dabei wurden 27 g Sublimat (0,1 Mol.) in 500 ccm Wasser mit 21 g (0,1 Mol.) Acetaldehyd-mercaptalessigsäure versetzt, und nach einer Stunde wurde dann die entstandene, sehr voluminöse Fällung abgesaugt und das Filtrat mit Äther extrahiert. Beim Abdestillieren des Äthers wurden 10,4 g eines krystallinischen Rückstandes erhalten, der nach dem Umkrystallisieren aus Essigester und Benzol als reine Ausgangssäure erkannt wurde.

An Hand der kinetischen Ergebnisse, und auch um diese bestätigt zu erhalten, wurden dann die in der Tab. 2 zusammengestellten Titrationen ausgeführt. Bei diesen Versuchen wurden abgewogene Mengen der Säure in Wasser gelöst, 10 ccm 0,2-molare Sublimatlösung und gegebenenfalls auch andere Halogensalze hinzugefügt, mit Wasser auf 40 ccm aufgefüllt, und dann die Mischungen 1 Stunde auf dem Wasserbade er-

wärmt. Nach dem Abkühlen wurde dann, wenn nötig, Brom- oder Jodkalium hinzugefügt und mit 0,1137 n-Kalilauge und Phenolphthalein titriert. Im allgemeinen hielten sich die Lösungen in der Hitze homogen, um beim Abkühlen stark getrübt und dann beim Zusatz von Bromid, noch mehr beim Jodid, teilweise wieder klar zu werden. Beim Titrieren entstanden höchstens schwach opalescierende Lösungen; die Umschläge waren gut.

Tabelle 2

Säure	Zusätze zu den		Lauge (ccm)	
g	Reaktionsgemischen	Titriergemischen	gef.	ber.
0,1760	—	20 ccm 0,4 n-KBr	29,45	29,46
0,1733	10 ccm 0,4 n-KCl	desgl.	29,00	29,00
0,1709	desgl.	20 ccm 0,4 n-KJ	28,62	28,60
0,1763	20 ccm 0,4 n-KCl	desgl.	29,49	29,51
0,1762	20 ccm 0,8 n-KBr	10 ccm 0,4 n-KJ	27,30*)	29,49
0,1753	20 ccm 0,8 n-KJ	—	15,37**)	29,34

*) Nach der Neutralisierung wurde die Lösung noch erhitzt usw., wobei der Verbrauch an Lauge war:

Stunden	1	2	3
Lauge in ccm	0,47	1,23	0,30

Zum Schluß entstand eine Spur eines grauschwarzen Beschlages. Zusammen wurden also 29,30 ccm Lauge, statt ber. 29,49 ccm verbraucht.

**) Beim fortgesetzten Erhitzen wie in *) wurden verbraucht:

Stunden	1	1	3
Lauge in ccm	3,54	3,43	4,70

Allmählich schied sich auch hier eine grauschwarze Substanz aus; der Versuch wurde daher abgebrochen, bevor die Säurebildung beendet war.

Bei analogen Versuchen mit im voraus neutralisierter Säure wurden die Ergebnisse der Tab. 3 erhalten.

Tabelle 3

Säure	Zusätze zu den		Lauge (ccm)	
g	Reaktionsgemischen	Titriergemischen	gef.	ber.
0,1775	—	20 ccm 0,4 n-KBr	15,03*)	14,85
0,1794	10 ccm 0,4 n-KCl	desgl.	15,06	15,01
0,1745	10 ccm 0,8 n-KCl	25 ccm 0,4 n-KJ	14,59	14,60
0,1736	10 ccm 0,8 n-KBr	desgl.	14,47	14,53
0,1745	10 ccm 0,8 n-KJ	—	2,31	14,60

*) Die neutralisierte Lösung war schwach trübe.

Bei einem anderen Versuch wurde eine Lösung von 0,1767 g Säure in 20 ccm 0,4 n-KCl-Lösung mit 10 ccm 0,2 m-Sublimatlösung versetzt und auf dem Wasserbade 1 Stunde lang erhitzt, wonach 10 ccm 0,8 n-KJ-Lösung hinzugefügt wurden. Das Gemisch verbrauchte dann 31,33 ccm, ber. 31,34 ccm, 0,1073 n-Baryt. — Bei einem anderen Versuch wurde das Gemisch von 0,2018 g Säure in 10 ccm Wasser mit 25 ccm 0,1 m-Sublimatlösung während 48 Stunden sich selbst überlassen; es erforderte dann nach Zusatz von 30 ccm 0,4 n-KBr-Lösung zur Neutralisation 12,36 ccm, ber. 12,40 ccm, 0,3098 n-Natronlauge.

Es wurden auch einige Versuche mit gewöhnlichem Alkohol als Lösungsmittel ausgeführt. Dabei war aber die Reaktionsgeschwindigkeit beträchtlich kleiner als in Wasser, denn als 0,2033 g der Säure in 10 ccm Sprit mit 15 ccm einer 0,1 molaren, alkoholischen Sublimatlösung versetzt worden waren, und das Gemisch während 48 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, verbrauchte es nach Zusatz von 20 ccm 0,4 n-KBr-Lösung nur 7,60 ccm 0,3098 n-Natronlauge, was einer Umsetzung von 21,8 % entspricht. Bei einem analogen Versuch, aber mit der doppelten Menge Sublimat, wurde in derselben Zeit eine Umsetzung von 38,4 % erreicht.

Es ist also möglich gewesen, nach Zersetzung mit Sublimat die Mercaptalgruppe der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure völlig exakt alkalimetrisch zu bestimmen. Nur in vom Anfang an neutralen Lösungen ohne Chloridzusatz wurde eine geringe Reduktion des Sublimats zu Kalomel unter gleichzeitiger Bildung von freier Säure bemerkt; in mit Jodiden versetzten wäßrigen Lösungen sowie in alkoholischen Lösungen war die Reaktionsgeschwindigkeit für analytische Zwecke ungeeignet gering.

Bei einem durch die Jodtitrierung vervollständigten Versuch wurden 0,1900 g Säure in 10 ccm Wasser mit 25 ccm 0,4 n-KCl-Lösung und 10 ccm 0,2 m-Sublimatlösung versetzt. Nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade und Zusatz von 25 ccm 0,4 n-KBr-Lösung verbrauchte das Gemisch 29,40 ccm, ber. 29,32 ccm, 0,1233 n-Natronlauge, und dann nach Zufügen von 20 ccm 0,5 n-KJ-Lösung 19,10 ccm, ber. 19,07 ccm, 0,0948 n-Jodlösung. Der Umschlag war auch bei der Jod-

titrierung tadellos, und die titrierte Lösung danach nur schwach opalescierend.

Zum Schluß wurden noch einige Versuche mit Mercurisulfat statt des Sublimats angestellt. Dabei wurden zuerst je 10 ccm 0,1 n-Lösungen der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure mit 20 ccm Wasser und 10 ccm einer in bezug auf Quecksilbersulfat 0,1 molaren und auf Schwefelsäure 0,5 molaren Lösung versetzt, wonach die Gemische nach verschiedenen Zeiten bei 20° mit 10 ccm 0,5 n-KJ-Lösung versetzt und mit 0,0520 n-Jodlösung titriert wurden. Die hierbei gefundenen Umsetzungen waren:

Minuten	5	15	60	240	1440
Umsatz %	91,3	93,3	95,2	97,2	100,1

Nach Erwärmen einer wie oben zusammengesetzten Lösung 15 Min. auf dem Wasserbade usw. wurden schließlich 9,63 ccm, ber. 9,62 ccm, 0,1040 n-Jodlösung verbraucht; somit ist es möglich, durch Austausch des Quecksilberchlorids gegen das Sulfat die Einwirkungszeit wesentlich abzukürzen.

B. Versuche mit verschiedenen Mercaptal-essigsäuren

Gemäß den bei den Vorversuchen gemachten Erfahrungen wurden je *g* Gramme der betreffenden Säuren *St* Stunden mit Gemischen von 20 ccm 0,4 n-KCl- und 10 ccm 0,2 m-Sublimat-Lösungen auf dem Wasserbade erhitzt, worauf 25 ccm 0,4 n-KBr-Lösung zugefügt, und schließlich das Gemisch gegen Phenolphthalein mit *a* ccm 0,1233 n-Natronlauge neutralisiert wurde. Wenn dabei klare Lösung entstand, wurden noch 20 ccm 0,5 n-KJ-Lösung hinzugefügt und dann mit *J* ccm 0,1055 n-Jodlösung[12]) titriert. In den Fällen aber, wo merkbare Mengen von ungelöstem Pulver entstanden waren, blieben die Gemische bis zum folgenden Tage stehen. Dann wurde von dem Pulver abfiltriert, mit etwas Wasser nachgewaschen, und das gewöhnlich gegen Ende der Waschung etwas opalescierend gewordene Filtrat mit Jodkalium versetzt und mit Jod titriert. Die Resultate gehen aus der Tab. 4 hervor. In dieser Tabelle werden die Zusammensetzungen der Mercaptalsäuren durch die Formel der in ihnen eingehenden Aldehyde angegeben;

[12]) Wo Jodlösungen anderer Konzentrationen verwendet wurden, sind die Werte auf die angegebene umgerechnet worden.

die Bedeutung der übrigen Bezeichnungen geht aus dem schon Gesagten hervor.

Tabelle 4

Aldehydkomponente	*g*	*St*	*a*	Umsatz %	*J*	Umsatz %
H.CHO	0,1524	2	20,33	61,4	8,44	57,3
desgl.	0,1561	4	23,37	81,1	11,04	73,2[13])
CH_3.CHO	0,1900	1	29,40	100,5	17,16	100,1
CH_3CH_2.CHO	0,1927	2	28,26	102,7	16,20	99,4
HOOC.CHO	0,2201	2	32,10	65,9	11,35	65,2
desgl.	0,2240	4	34,29	76,7	12,30	69,6
„	0,2267	6	34,93	78,1	12,55	70,1
C_6H_5.CHO	0,2474	2	29,77	101,9	17,05	99,0
3,4-$(HO)_2C_6H_3$.CHO . .	0,2818	2	(37,7)[14])	(151)	— [15])	—
3,4-$(CH_3O)(HO)C_6H_3$.CHO	0,2659	2	(33,9)[14])	(150)	15,73	99,3
3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$.CHO . .	0,2572	1	25,09	99,8	14,66	99,9
3,4-$CH_2O_2C_6H_3$.CHO . .	0,2996	2	30,85	100,7	17,85	99,4
$C_6H_5CH_2$.CHO	0,2518	2	28,57	100,2	16,40	98,3
$C_6H_5CH_2CH_2$.CHO . . .	0,2615	2	28,34	100,5	16,30	98,7
C_6H_5CH:CH.CHO . . .	0,2621	2	28,85	102,3	16,35	98,1
C_4H_3O.CHO	0,2346	2	29,03	100,0	16,70	98,5
HO.CHO[16]).	0,1753	2	34,80	100,1	17,66	101,4

Mit Ausnahme der Formaldehyd- und Glyoxylsäurederivate haben sich also die untersuchten Mercaptal-essigsäuren unter den gewählten Bedingungen vollständig aufspalten lassen; nur bei den aromatische Oxygruppen enthaltenden Verbindungen ist die Reduktion des Sublimats zu stark gewesen, um alkalimetrische Titrierung zu erlauben. In allen Fällen, wo diese Titrierung angewendet werden konnte, hat auch die jodometrische Titrierung annehmbare Werte gegeben, das war auch bei der Vanillinverbindung der Fall, während eintretende Verfärbung bei der Protocatechu-mercaptalessigsäure auch diese Bestimmungsmethode unbrauchbar machte.

---

[13]) Auch beim Weglassen des Kaliumchlorids oder Austausch des Sublimats gegen Mercurisulfat wurden keine brauchbaren Werte erhalten.

[14]) Umschläge sehr unscharf.

[15]) Wegen starker Braunfärbung der Lösung während des Aufbewahrens und noch mehr bei der Jodtitrierung konnte diese nicht durchgeführt werden.

[16]) Zusammensetzung der Säure: $CH:(SCH_2COOH)_3$.

C. Versuche mit dem Glykose-diäthylmercaptal

0,2488 g Glykose-diäthylmercaptal vom Schmp. 130—131°, nach E. Fischer[2]) dargestellt und aus Alkohol umkrystallisiert, wurden in 20 ccm heißem Wasser gelöst und mit 20 ccm einer 0,1 molaren Sublimatlösung versetzt. Dabei trat sogleich Trübung ein, und bald entstand eine weiße, käsige Fällung. Nach einstündigem Erkalten wurden 25 ccm 0,4 n-KBr-Lösung hinzugefügt, wonach das Gemisch von 10,45 ccm 0,1073 n-Baryt neutralisiert wurde; das entspricht einer Umsetzung von 64,5%.— Bei einem erneuten Versuch, aber mit 0,2585 g Substanz und einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade, wurden 16,80 ccm, ber. 16,83 ccm, der Barytlauge verbraucht, und bei einem dritten mit 0,2567 g Substanz und Erhitzung während 3 Stunden war der Verbrauch an Lauge 16,71 ccm, ber. 16,71 ccm. — Nach Erhitzen von 0,2547 g des Mercaptals während einer Stunde, und mit Zusätzen wie oben, wurden 17 ccm 0,4 n-KJ-Lösung statt der Bromidlösung hinzugefügt, was zur Folge hatte, daß sich der Niederschlag teilweise löste, ein starker Mercaptangeruch bemerkbar wurde, und mit unscharfem Umschlag 11,4 ccm, statt ber. 16,58 ccm, Barytlauge verbraucht wurden. — Beim Erhitzen während einer Stunde von 0,2516 g Mercaptal mit 20 ccm 0,4 n-KCl-Lösung und Sublimat wie üblich, machte sich auch Mercaptangeruch bemerkbar, und nach Zusatz von Bromkalium wurden 15,51 ccm Baryt, statt ber. 16,38 ccm, verbraucht; nach ähnlicher Behandlung von 0,2516 g Mercaptal während 2 Stunden in der Hitze, betrug der Laugenverbrauch nur 10,95 ccm anstatt ber. 16,38 ccm. — Nach Ersatz des Chlorids durch Kaliumbromid und einstündigem Erhitzen wurden von 0,2537 g Mercaptal 12,85 ccm Lauge verbraucht, während die berechnete Menge 16,52 ccm betrug; und als zum Schluß bei einem ähnlichen Versuch Jodkalium in derselben Menge zugesetzt worden war, wurde das Gemisch schon von 4,95 ccm, ber. 16,52 ccm, Barytlauge neutralisiert.

Bei hinreichend langer Einwirkung von Sublimat allein (1 Stunde auf dem Wasserbade) auf das Glykose-mercaptal wird also die Mercaptalgruppe vollständig aufgespalten, und nach dem Erkalten erlaubt das entstandene Mercaptid auch Vorhandensein von Kaliumbromid in für titrimetrische Bestimmung der freigemachten Säure hinreichender Menge. Fügt man dagegen

das Salz schon im voraus hinzu, so ist die Komplexität des Mercaptids nicht groß genug, um in der Hitze das Entweichen von Mercaptan zu verhindern, und bei Anwesenheit eines Jodids ist nicht einmal in der Kälte die alkalimetrische Titrierung möglich.

Bei einem durch Jodtitrierung vervollständigten Versuch wurden 0,2528 g des Mercaptals 1 Stunde in 20 ccm Wasser und 10 ccm 0,2 m-Sublimatlösung erhitzt, wonach das Gemisch mit 25 ccm 0,4 n-KBr versetzt und dann mit 14,10 ccm, ber. 14,32 ccm, 0,1233 n-Natronlauge neutralisiert wurde. Nach Zusatz von 20 ccm 2 n-Salzsäure zwecks Zersetzung des Mercaptids und Äther zur Aufnahme des bei der Jodtitrierung gebildeten Disulfids, verbrauchte das Gemisch 16,40 ccm, statt ber. 16,74 ccm, 0,1055 n-Jodlösung.

In alkoholischer Lösung ist auch hier die Reaktionsgeschwindigkeit stark herabgesetzt, denn beim Erhitzen von 0,2554 g Mercaptal auf dem Wasserbade während einer Stunde in 30 ccm einer 0,067 molaren Lösung von Sublimat in 95 proz. Alkohol und nachfolgendem Zusatz von 25 ccm 0,4 n-KBr-Lösung wurden nur 12,73 ccm 0,1073 n-Barytlauge verbraucht, was einer Umsetzung von 76,6% entspricht.

D. Versuche mit Mercaptol-essigsäuren

Die in der Tab. 5 zusammengestellten Versuche wurden wie die der Tab. 4 ausgeführt; auch die Bezeichnungen sind die gleichen.

Tabelle 5

Ketonkomponente	*g*	*St*	*a*	Umsatz %	*J*	Umsatz %
$(CH_3)_2:CO$	0,1928	2	28,05	101,1	16,20	99,4
$C_2H_5(CH_3):CO$	0,1933	2	26,74	103,2	15,35	99,8
$HOCO(CH_3):CO$	0,2228	2	35,30	98,3	16,50	99,3
$HOCOCH_2(CH_3):CO$ . . .	0,2410	2	29,10	99,3 [17])	17,05	100,1
$C_2H_5OCOCH_2(CH_3):CO$.	0,2790	2	31,15	103,9 [17])	17,90	100,2
$HOCOCH_2CH_2(CH_3):CO$.	0,2578	2	37,30	101,8	17,50	101,0
$C_6H_{10}:O$	0,2362	2	29,15	101,0	16,80	99,1
$C_6H_5(CH_3):CO$	0,2450	2	28,01	101,7	16,13	99,4
$(C_6H_5)_2:CO$	0,2966	2	23,84	72,4	13,75	85,2
$(C_6H_5)_2:CO$	0,2968	6 [18])	28,34	104,9	15,80	97,8

[17]) Unter der Voraussetzung berechnet, daß die Acetessigsäure in Aceton usw. zerfällt.

[18]) Die Substanz wurde hier zuerst in 10 ccm Alkohol gelöst.

Alle Bestimmungen haben also annehmbare Werte gegeben. Nur die Benzophenon-mercaptolessigsäure war dank ihrer Schwerlöslichkeit widerspenstig, aber durch Zusatz von etwas Alkohol konnte auch sie bewältigt werden.

IV. Cadmiumversuche

A. Vorversuche

Da es sich bald zeigte, daß das Cadmiumion nicht in einigermaßen saurer Lösung auf die Mercaptalbindung einwirkt, wurden zuerst einige Versuche mit Natriumacetat als Puffer ausgeführt. Hierbei wurden Lösungen von *g* Gramme Acetaldehydmercaptal-essigsäure in *aq* ccm Wasser mit (etwa 15 ccm) 0,1 n-Natronlauge neutralisiert, mit *NaAc* ccm 1 n-Natriumacetatlösung und *Cd* ccm 0,4 m-Cadmiumsulfatlösung versetzt und dann *St* Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Das Gemisch aus Lösung und ausgefälltem, weißem Pulver wurde dann abgekühlt, mit 15 à 20 ccm 2 n-Salzsäure versetzt, und die dann entstandene, homogene Lösung mit *J* ccm 0,1055 n-Jodlösung titriert.[19]) Die Resultate gehen aus der Tab. 6 hervor.

Tabelle 6

g	*aq*	*NaAc*	*Cd*	*St*	*J*	% Umsatz
0,1875	20	5	10	1	11,35	67,1
0,1846	20	5	10	2	14,45	86,8
0,1842	20	5	10	4	16,10	96,9
0,1855	10	5	20	1	14,60	87,3
0,1836	10	5	20	2	16,18	97,7
0,1852	10	5	20	4	16,74	100,2
0,1844	5	10	20	1	14,05	84,5
0,1858	5	10	20	2	16,25	97,0
0,1861	5	10	20	4	16,80	100,1

Ähnliche Versuche mit *g* Gramme Säure, *u* Gramme Harnstoff, *Cd* ccm 0,4 m-Cadmiumsulfatlösung, *HCl* ccm 2 n-Salzsäure zur Auflösung der Fällung und *J* ccm 0,1059 n-Jodlösung ergaben die in der Tab. 7 zusammengestellten Resultate.

[19]) Da die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure selber besonders bei Gegenwart des Cadmiumions (vgl. den folgenden Abschnitt) etwas Jod verbrauchen kann, sind die Werte bei unvollständigen Umsätzen etwas zu hoch.

Tabelle 7

g	*u*	*Cd*	*St*	*HCl*	*J*	% Umsatz
0,1837	0,3	20	1	2	9,30	56,4
0,1851	0,3	20	2	15	13,80	83,0
0,1870	0,3	20	4	10	16,80	100,0
0,1877	0,6	20	1	10	11,57	68,6
0,1867	0,6	20	2	15	16,10	96,0
0,1849	0,6	20	4	10	16,67	100,3
0,1881	1,2	10[20])	2	15	16,45	97,3
0,1900	1,2	20	2	10	16,90	99,0
0,1874	1,2	20	2	15	16,68	99,1
0,1864	1,2	20	2	20[21])	16,53	98,7
0,1849	1,2	20	4	15	16,62	100,0
0,1880	1,2	20	6	15	16,93	100,2

Bei hinreichend langem Erhitzen in annähernd neutraler Lösung wird also die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure von dem Cadmiumion vollständig aufgespalten. Um über den dabei entstehenden Niederschlag Auskunft zu erhalten, wurde eine Lösung von 1,0 g der Säure, 5 g Cadmiumsulfat und 3 g Harnstoff auf dem Wasserbade 1 Stunde erhitzt; nach dem Erkalten wurde der aus kleinen, runden, weißen Körnchen bestehende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Gewicht des Pulvers betrug dann 0,9 g und nach dem Trocknen, zuletzt über Schwefelsäure (Gewichtsverlust 0,9 %), wurde es analysiert, wobei es sich als aus sekundärem Cadmiumthioglykolat, $\overline{Cd.O.CO.CH_2.S}$, bestehend erwies.

0,3481 g Subst.: 0,3541 g $CdSO_4$. — 0,2124 g Subst. nach Auflösen in 20 ccm 1 n-Salzsäure: 9,83 ccm 0,1055 n-Jodlösung.

$C_2H_2O_2SCd$ (202,5)	Ber. Cd 55,51	S 15,83
	Gef. „ 54,85	„ 15,65

Nach zweistündigem Erhitzen der Mutterlauge wurden noch 1,2 g einer Fällung erhalten, die aber nur 14,20 % S enthielt. Da sie außerdem beim Lösen in Salzsäure Gasentwicklung ergab, dürfte sie Carbonat, entstanden durch Hydrolyse des Harnstoffs, enthalten haben. — Die Löslichkeit des Cadmiumthioglykolats in Wasser ist sehr gering, denn als 0,1878 g der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure 2 Stunden mit

[20]) Auch 10 ccm Wasser wurden zugefügt.

[21]) Jodtitrierung erst 20 Minuten nach dem Sauermachen.

1,2 g Harnstoff und 20 ccm 0,4 m-Cadmiumsulfatlösung erwärmt worden waren, verbrauchte das nach dem Erkalten filtrierte und gewaschene Pulver 16,85 ccm derselben Jodlösung wie oben, während der Jodverbrauch des Filtrates 0,10 ccm betrug. Zusammen wurden also 16,95 ccm Jodlösung verbraucht, gegen ber. 16,94 ccm.

B. Versuche mit verschiedenen Mercaptal-essigsäuren

Aus den Vorversuchen war hervorgegangen, daß sowohl Natriumacetat wie Harnstoff verwendbar sind, um die Konzentration des Wasserstoffions hinreichend niedrig zu halten. Da aber das Arbeiten mit Harnstoff das einfachere und vielleicht auch sicherere ist, wurde dieser Stoff bei den Cadmiumversuchen mit verschiedenen Mercaptal-essigsäuren benutzt. Bei diesen Versuchen wurden je *g* Gramme der betreffenden Säure, 1,2 g Harnstoff und 20 ccm 0,4 m-Cadmiumsulfatlösung während *St* Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt, das Gemisch dann abgekühlt, mit 15 à 20 ccm 2 n-Salzsäure versetzt und dann mit *J* ccm 0,1055 n-Jodlösung titriert. Die Resultate gehen aus der Tab. 8 hervor.

Tabelle 8

Aldehydkomponente	*g*	*St*	*J*	% Umsatz
H.CHO	0,1641[22])	2	0,03	—
desgl.	0,1554	6	0,03	—
CH_3.CHO	0,1849	4	16,68	100,0
CH_3CH_2.CHO	0,1916	2	16,15	99,7
desgl.	0,1926	4	16,30	100,1
HOOC.CHO	0,2213	2	0,50	2,9
desgl.	0,2172	5	1,00	5,7
C_6H_5.CHO	0,2491	2	17,38	100,2
3,4-$(HO)_2C_6H_3$.CHO . .	0,2790	1	17,40	100,1
desgl. . .	0,2780	2	17,25	99,6
„ . .	0,2755	4	17,15	99,9

[22]) Hierbei entstand zuerst eine klare Lösung, aber bald wurde ein grobkrystallinisches, weißes Pulver abgeschieden. In derselben Weise aus mit Natronlauge neutralisierter Säure und Cadmiumsulfat erhaltenes Pulver zeigte sich als aus dem Cadmiumsalz der Formaldehyd-mercaptalessigsäure bestehend, denn 0,3755 g des an der Luft getrockneten Salzes ergaben 0,2533 g $CdSO_4$, ber. Cd 36,66, gef. Cd 36,38.

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Aldehydkomponente	*g*	*St*	*J*	% Umsatz
3,4-$(CH_3O)(HO)C_6H_3$.CHO	0,2954	2	17,60	100,0
desgl.	0,2962	4	17,65	100,0
3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$.CHO . .	0,3010	2	17,15	99,8
3,4-$CH_2O_2C_6H_3$.CHO . .	0,2951	1	17,65	99,8
desgl. . .	0,3936	2	23,58	99,9
$C_6H_5CH_2$.CHO	0,2568	2	4,60	27,0
desgl.	0,2628	4	6,00	34,5
$C_6H_5CH_2CH_2$.CHO . . .	0,2679	2	1,80	10,6
desgl. . . .	0,2631	4	2,55	15,4
$C_6H_5CH{:}CH$.CHO . . .	0,2742	2	17,39	99,8
desgl. . . .	0,2668	4	16,93	99,8
C_4H_3O.CHO	0,2343	1[23])	15,65	92,4
desgl.	0,2320	2	16,00	95,4
HO.CHO[16])	0,1761	1	17,53	100,2
desgl.	0,1722	2	17,13	100,1

Außer den Formaldehyd- und Glyoxylsäurederivaten haben hier auch die Mercaptal-essigsäuren des Phenylacetaldehyds und des Hydrozimtaldehyds zu geringes Reaktionsvermögen dem Cadmiumion gegenüber gezeigt, um in annehmbaren Zeiten einigermaßen vollständig aufgespalten zu werden. Offenbar ist das Cadmiumion in dieser Beziehung weniger effektiv als das Mercuriion, aber wo nicht Komplikationen durch zu große Beständigkeit der Mercaptale, Schwerlöslichkeit der Cadmiumsalze oder undefinierbare Zersetzungen eingetreten sind, konnte man mittels der Cadmiummethode noch schärfere Bestimmungen als mittels des Quecksilberverfahrens erhalten. Bemerkenswert ist auch, daß die Protocatechu-mercaptalessigsäure hier keine Schwierigkeiten machte.

Bei einem in ähnlicher Weise mit 0,2543 g des Glykosediäthylmercaptals vorgenommenen Versuch wurden nach vierstündigem Erhitzen nur 1,40 ccm Jodlösung verbraucht, was einer Umsetzung von 8,3% entspricht; zum Spalten dieses Mercaptals ist also das Cadmiumion nicht zu empfehlen.

C. Versuche mit Mercaptol-essigsäuren

Die in der Tab. 9 zusammengestellten Versuche wurden ganz wie die oben beschriebenen ausgeführt.

---

[23]) Bei den Versuchen mit der Furfurol-mercaptalessigsäure wurden Lösungen und Fällungen braungelb verfärbt.

Tabelle 9

Ketonkomponente	*g*	*St*	*J*	% Umsatz
$(CH_3)_2:CO$	0,1878	1	15,92	100,3
desgl.	0,1874	2	15,88	100,2
$C_2H_5(CH_3):CO$	0,1956	1	15,65	100,5
desgl.	0,2013	2	16,00	99,9
$HOCO(CH_3):CO$	0,2234	1	16,10	96,6
desgl.	0,2238	2	16,72	100,2
„	0,2235	4	16,70	100,2
$HOCOCH_2(CH_3):CO$ . .	0,2431	2	17,15	99,8
desgl.	0,2434	4	17,20	100,0
$C_2H_5OCOCH_2(CH_3):CO$.	0,2739	2	16,85	96,1
desgl. .	0,2739	4	16,89	96,3
$HOCOCH_2CH_2(CH_3):CO$.	0,2570	2	17,25	99,9
desgl. .	0,2527	4	17,05	100,4
$C_6H_{10}:O$	0,2369	2	17,02	100,1
desgl.	0,2379	4	17,13	100,4
$C_6H_5(CH_3):CO$	0,2443	2	16,20	100,1
desgl.	0,2444	4	16,20	100,1
$(C_6H_5)_2:CO$	0,3113	4	8,60	50,7

Von den etwas zu großen Fehlern bei der Acetessigestermercaptolessigsäure abgesehen hat sich also hier, wie bei den Quecksilberversuchen nur die Benzophenon-mercaptolessigsäure einer vollständigen Aufspaltung entzogen, während im übrigen tadellose Werte erhalten worden sind.

V. Jodversuche

A. Präparative Versuche

Bei einem Versuch mit Acetaldehyd-mercaptalessigsäure und Jod in saurer Lösung wurden 5,2 g der Säure in 100 ccm Wasser mit 6,5 g pulverisierten Jods versetzt und das Gemisch dann und wann umgeschüttelt. Am Anfang wurde das Jod in demselben Maße verbraucht, wie es in Lösung ging; allmählich wurde aber die Umsetzung langsamer, und nach $^1/_2$ Stunde war alles Jod gelöst, und die Lösung intensiv braun gefärbt. Da sie noch nach 2 Wochen nicht völlig entfärbt war, wurde das überschüssige Jod mit 20 ccm 0,1 m-Hyposulfitlösung reduziert; dann wurden von der stark nach Acetaldehyd riechenden Lösung 25 ccm abdestilliert. Das Destillat wurde mit 5 g Thioglykolsäure und 10 ccm 5 n-Salzsäure versetzt, wonach der Aldehydgeruch bald verschwunden war, und die Lösung beim freiwilligen Eindunsten in reich-

licher Menge Krystalle von aufs neue gebildeter Acetaldehyd-mercaptalessigsäure vom Schmp. 109—110° und Äquiv.-Gew. 104,7, ber. 105,1 absetzte. — Der Rückstand nach der Destillation wurde mit 3 × 100 ccm Äther extrahiert, und ergab dabei 4,5 g Dithiodiglykolsäure vom Schmelzpunkt etwa 102 bis 106° und Äquiv.-Gew. 93,1, nach dem Umkrystallisieren durch Fällung mit Benzol aus ihrer Lösung in Essigester Schmp. 108,5—109,5° und Äquiv.-Gew. 90,8, ber. 91,1. — Bei einem ähnlichen Versuch, aber bei Anwesenheit von 7,2 g überschüssiger Soda, wurde das Jod viel schneller verbraucht und Kohlensäure entwickelt. Nach 2 Stunden war die Lösung farblos geworden; weitere 0,5 g zugesetztes Jod waren am folgenden Tag verbraucht, wonach die Lösung wie oben 4,1 g Dithiodiglykolsäure ergab.

Beim Turbinieren von 6,8 g Benzaldehyd-mercaptalessigsäure in 100 ccm Wasser mit 6,5 g Jod war dieses noch nach einer Woche nicht verbraucht, aber die Säure verschwunden, und statt ihrer ein dunkelbraunes Öl abgeschieden. Beim Schütteln des Gemisches mit 25 ccm Benzol entstand eine rotbraune Wasser- und eine violettrote Benzolschicht, welche beide nach Zusatz von ein paar Tropfen verdünnter schwefliger Säure farblos wurden. Aus der wäßrigen Schicht wurden mit Äther 4,2 g Dithiodiglykolsäure gewonnen, während die Benzolschicht nach Zusatz von 6 g Thioglykolsäure allmählich 6,2 g Benzaldehyd-mercaptalessigsäure vom Schmp. 123 bis 125° und Äquiv.-Gew. 134,1, ber. 136,1, ausschied. — Bei Gegenwart von Soda traten ähnliche Verhältnisse wie bei der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure ein, und der hier am Schluß der Reaktion als farbloses Öl ausgeschiedene Aldehyd ergab nach Umsatz mit Thioglykolsäure und Umfällen des Kondensationsproduktes mit Salzsäure aus seiner Lösung in Sodalösung 5,5 g Benzaldehyd-mercaptalessigsäure vom Schmp. 125—127° und Äquiv.-Gew. 135,5, ber. 136,1.

Ähnliche Versuche in sauren und sodaalkalischen Lösungen mit den Mercaptalessigsäuren des Vanillins, des Veratrumaldehyds, des Piperonals und des Zimtaldehyds gaben dieselben Resultate wie die Benzaldehyd-mercaptalessigsäure. Nur bei der Vanillin-mercaptalessigsäure wurden die Reaktionsprodukte in etwas geringeren Ausbeuten und weniger reiner Form erhalten.

B. Quantitative Versuche

Nach Neutralisierung von 10,00 ccm einer $^1/_5$ n-Lösung der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure mit 17,29 ccm 0,1157 n-Natronlauge, Zusatz von 12 ccm Wasser und 21,00 ccm $^1/_{10}$ n-Lösung von Jod in Jodkaliumlösung und Aufbewahren bei gewöhnlicher Temperatur bis zum folgenden Tage, erforderte die dann farblose Lösung zur Neutralisierung 17,68 ccm der Lauge, 20,46 ccm der Jodlösung entsprechend. Etwas mehr als die der Oxydation der Mercaptalsäure zu Aldehyd und Disulfid entsprechende Menge Jod war also verbraucht worden, während die Produktion an Säure etwas kleiner als der Jodverbrauch war. Eine Oxydation der entstandenen Dithiodiglykolsäure dürfte daher auch mit im Spiel gewesen sein, und daß eine solche Reaktion unter den betreffenden Verhältnissen auch stattfindet, wurde durch einen besonderen Versuch gezeigt. Hierbei wurden 10,00 ccm einer $^1/_{10}$ n-Lösung der Dithiodiglykolsäure mit 8,64 ccm derselben Natronlauge wie oben neutralisiert und mit 12 ccm Wasser und 10,00 ccm Jodlösung versetzt, wonach am folgenden Tage die dann entfärbte Lösung 8,01 ccm Natronlauge, 9,27 ccm Jodlösung entsprechend, verbrauchte.

Um festzustellen, in welchem Umfange die Dithiodiglykolsäure, (H_2B), mit der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure, (H_2A), um das Jod zu konkurrieren vermag, wurden bei 20,0° aufbewahrte Lösungen verschiedener Zusammensetzungen mit Thiosulfat titriert und daraus die Umsetzungen in Prozenten des ursprünglich anwesenden Jods berechnet. Die Ergebnisse gehen aus der Tab. 10 hervor.

Tabelle 10

Zusammensetzung der Lösungen	% Umsatz nach folgenden Zeiten in Minuten: 30	60	120	240	480
$[H_2A] = [J_2] + [\bar{J}_3]$[24]) = 0,025, [HCl] = 0,05	62,3	79,9	92,0	98,5	—
$[H_2B]$ = „ „ = „ „ „	5,4	9,3	17,0	31,0	—
$[H_2A]$ = „ „ = „	65,9	81,8	92,5	98,2	—
$[H_2B]$ = „ „ = „	5,0	8,5	16,0	28,0	47,0
$[Na_2A]$ = „ „ = „	89,0	91,4	93,1	95,8	—
$[Na_2B]$ = „ „ = „	6,3	10,9	21,3	36,8	—

[24]) [KJ] + [KJ_3] = etwa 0,05.

Der Verbrauch an Jod durch die Dithiodiglykolsäure ist also zu groß, um eine exakte jodometrische Bestimmung der Mercaptalgruppe zu erlauben.

C. Kinetische Versuche

1. Arbeitsmethodik

Um einige Orientierung über die Verhältnisse bei der Einwirkung des Jods auf Mercaptal-essigsäuren zu bekommen, wurde zuerst nachgesehen, wie viel von einer 0,1 n-Lösung von Jod in 0,15 n-Jodkalium zu je 50 ccm von verschiedenen Lösungen der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure erforderlich waren, damit der Umschlag für den letzten Tropfen (0,04 ccm) bzw. 5, 15, 30 und 60 Sekunden sichtbar blieb. Die Resultate gehen aus der Tab. 11 hervor.

Tabelle 11

Zusammensetzung der Lösungen						5	15	30	60 Sek.
$[H_2A]=0{,}005$						0,12	0,20	0,30	0,42 ccm
„	„	[HCl	$=0{,}01$			0,04	0,08	0,12	0,16 „
„	„	„	$=0{,}1$			—	0,04	0,12	0,16 „
„	„	„	$=1{,}0$			—	0,04	0,12	0,24 „
„	„	[KJ]	$=0{,}01$			Umschlag für den ersten Tropfen 7 Min. sichtbar			
„	„	„	„	[HCl]	$=0{,}01$	Umschlag für den ersten Tropfen 45 Min. sichtbar			
„	„	$[CdSO_4]$	$=0{,}05$			0,40	0,80	1,20	1,90 ccm
„	„	„	$=$ „	[HCl]	$=0{,}01$	0,16	0,32	0,60	0,92 „
„	„	$[CO(NH)_2]$	$=0{,}1$			0,60	0,88	1,28	2,00 „
$[Na_2A]$	„					0,80	1,60	2,16	2,70 „
„	„	[KJ]	$=0{,}01$			0,04	0,08	1,00	1,90 „
„	„	„	$=0{,}02$			—	—	—	0,04 „
„	„	„	$=0{,}05$			Umschlag für den ersten Tropfen 4 Min. sichtbar			
„	„	$[NaHCO_3)]$	$=0{,}01$			1,10	1,88	3,00	3,40 ccm
„	„	„	$=$ „	[KJ]	$=0{,}01$	0,04	0,08	1,72	2,80 „
„	„	„	$=$ „	„	$=0{,}02$	—	—	—	0,04 „
„	„	„	$=$ „	„	$=0{,}05$	Umschlag für den ersten Tropfen 4 Min. sichtbar			

Aus den Ergebnissen der Tabelle geht hervor, daß die Umsetzung bis zu einer bald erreichbaren Grenze um so langsamer verläuft, je saurer die Lösung ist, und daß sie von dem Jodion sehr stark gebremst wird. In sauren Lösungen genügt schon eine sehr geringe Konzentration an diesem Ion, um einen scharfen Umschlag zu erlauben, und da außerdem gefunden

wurde, daß Lösungen von den sonstigen bei der Reaktion entstehenden Stoffen, der Dithiodiglykolsäure und dem Acetaldehyd, mit je einem Tropfen der Jodlösung mehrere Stunden brauchten, ehe die Färbung verblaßte, konnten die Messungen in sehr einfacher Weise ausgeführt werden. Hierbei wurde so verfahren, daß zu der temperierten Lösung von Jod usw. aus einer schnell auslaufenden Pipette eine, gewöhnlich 0,5 Millimol der betreffenden Thioglykolsäureverbindung enthaltende, ebenfalls temperierte Lösung gegeben wurde, worauf nach gewünschter Zeit 0,05 n-Thiosulfatlösung in möglichst geringem Überschuß zugesetzt und dann unmittelbar mit 0,05 n-Jodlösung zurücktitriert wurde. Alle Messungen wurden bei 20,0° ausgeführt; daß zu der Bereitung der Lösungen benutzte Wasser wurde kurz vor der Verwendung ausgekocht; als Reaktionsgefäße dienten mit Kohlensäure ausgespülte und mit Glasstöpseln verschlossene Erlenmeyer-Kölbchen.

Als Bezeichnungen werden im folgenden verwendet:

a für die ursprüngliche Konzentration der Mercaptal-, bzw. Mercaptolessigsäure,
b für die ursprüngliche Bruttokonzentration des Jods,
c „ „ „ „ „ Kaliumjodids,
x „ „ Konzentrationen der Reaktionsprodukte, bzw. $2x$ für die Konzentration des entstandenen Jodwasserstoffs,
t für die Zeit, in Minuten gerechnet.

Alle Konzentrationen werden in Molen pro Liter angegeben, und die Berechnungen wurden zuerst unter den Voraussetzungen durchgeführt, daß bei der Reaktion:

$$(HOCOCH_2S)_2{:}CRR_1 + J_2 + H_2O = (HOCOCH_2S)_2 + CO{:}CRR_1 + 2HJ$$

entweder alles Jod, oder nur das als J_2-Moleküle vorhandene an der Umsetzung beteiligt ist. Im ersten Falle bekommt man die einfache, bimolekulare Gleichung:

$$C_2 = \frac{x}{a\,t\,(a-x)}, \quad \text{bzw.} \quad C_2 = \frac{1}{0{,}4343\,t\,(a-b)} \cdot \log \frac{b\,(a-x)}{a\,(b-x)}.$$
$$a = b \qquad\qquad a \gtrless b$$

Wenn man in dem anderen Falle voraussetzt, daß das Gleichgewicht $J_2 + \bar{J} \rightleftharpoons \bar{J}_3$ sich momentan einstellt, und daß also

$$[J_2] = k\,\frac{[\bar{J}_3]}{[\bar{J}]}, \quad \text{oder approximativ} \quad [J_2] = k\,\frac{b-x}{c-b+3x},$$

kommt man zu der Differentialgleichung

$$\frac{dx}{dt} = C_k \cdot \frac{(a-x)(b-x)}{c-b+3x},$$

woraus:

$$C_k = \frac{1}{t}\left[\frac{(2a+c)x}{a(a-x)} - 3\ln\frac{a}{a-x}\right], \qquad a = b$$

bzw.

$$C_k = \frac{1}{t(a-b)}\left[(c-b)\ln\frac{b(a-x)}{a(b-x)} - 3a\ln\frac{a}{a-x} + 3b\ln\frac{b}{b-x}\right], \qquad a \gtrless b$$

oder, wenn man die auf a und b bezogenen, monomolekularen Geschwindigkeitskoeffizienten mit C_a und C_b bezeichnet:

$$C_k = (2a+c)C_2 - 3C_a, \qquad a = b$$

bzw.

$$C_k = \frac{1}{a-b}[(2b+c)C_b - (3a-b+c)C_a]. \qquad a \gtrless b$$

2. Versuche mit der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure

a) Einfluß des Wasserstoffions

Um den Einfluß des Wasserstoffions auf die Jodoxydation der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure besser kennen zu lernen, wurden die in der Tab. 12 zusammengestellten Messungen ausgeführt. Dabei waren durchgehend $a = b = 0{,}0200$ und $c = 0{,}1000$, während die Konzentration des zugesetzten Chlorwasserstoffs variiert wurde.

Tabelle 12

t	$a-x$	C_2	C_k	t	$a-x$	C_2	C_k
	[HCl] = 0				[HCl] = 0,0100		
3	0,0172	2,71	0,229	3	0,0183	1,55	0,128
6	163	1,89	0,163	6	173	1,30	0,110
9	155	1,61	0,141	9	166	1,14	0,097
13	142	1,57	0,141	13	153	1,18	0,104
18	1255	1,65	0,153	19	133	1,33	0,121
25	105	1,81	0,176	25	118	1,39	0,131
40	77	2,00	0,208	40	87	1,62	0,165
70	47	2,33	0,263	70	52	2,03	0,227

Tabelle 12 (Fortsetzung)

t	$a-x$	C_2	C_k	t	$a-x$	C_2	C_k
	[HCl] = 0,0200				[HCl] = 0,0300		
3	0,0185	1,35	0,111	3	0,0188	1,06	0,087
6	1775	1,06	0,088	6	179	0,98	0,081
9	170	0,98	0,083	9	171	0,94	0,080
13	157	1,05	0,092	13	159	0,99	0,086
18	143	1,11	0,099	18	145	1,05	0,094
25	124	1,23	0,114	25	125	1,20	0,112
40	91	1,50	0,150	40	94	1,41	0,141
70	55	1,88	0,208	70	57	1,79	0,197
	[HCl] = 0,0400				[HCl] = 0,0500		
3	0,0188	1,06	0,087	3	0,0188	1,06	0,087
6	179	0,98	0,081	6	179	0,98	0,081
9	172	0,90	0,076	9	171	0,94	0,080
13	160	0,96	0,083	13	161	0,93	0,080
18	147	1,00	0,089	18	145	1,05	0,094
25	128	1,13	0,104	25	127	1,15	0,106
40	97	1,33	0,132	40	97	1,33	0,132
70	59	1,71	0,187	70	60	1,67	0,182
	[HCl] = 0,0600				[HCl] = 0,0800		
3	0,0188	1,06	0,087	3	0,0187	1,16	0,095
6	179	0,98	0,081	6	179	0,98	0,081
9	172	0,90	0,076	9	171	0,94	0,080
13	160	0,96	0,083	13	161	0,93	0,080
18	146	1,03	0,091	18	146	1,03	0,091
25	128	1,13	0,104	25	129	1,10	0,101
40	97	1,33	0,132	40	98	1,30	0,129
70	60	1,67	0,182	70	62	1,59	0,172
			[HCl] = 0,1000				
6	0,0180	0,93	0,077	25	0,0127	1,15	0,106
9	172	0,90	0,076	40	98	1,30	0,129
13	160	0,96	0,083	70	62	1,59	0,172
18	146	1,03	0,091				

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die durch den Chlorwasserstoff verursachte Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit bei etwa [HCl] = 0,03 ihre Grenze hat, und die Ursache dieser Herabsetzung dürfte daher nur in der Zurückdrängung der Dissoziation der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure zu suchen sein. Mit steigender Chlorwasserstoffkonzentration werden auch die anfänglichen Gänge in den Geschwindigkeitskoeffizienten kleiner, weil die bremsende Wirkung des von dem gebildeten Jodwasserstoffe stammenden Wasserstoffions weniger merkbar wird. Das später einsetzende Ansteigen dieser Koeffizienten wird in den folgenden Paragraphen diskutiert.

b) Die Ordnung der Reaktion

Dank den einander entgegengesetzten Einflüssen der während der Umsetzung entstehenden Stoffe, des Jodwasserstoffs und der Dithiodiglykolsäure, haben die in der Tab. 12 mitgeteilten Messungen sogar weniger stark ansteigende Werte für C_2 als für C_k ergeben. Um sicherer zwischen diesen Koeffizienten wählen zu können, wurden bei konstanten Chlorwasserstoff- und Jodkaliumkonzentrationen, nämlich [HCl] = 0,0500 und [KJ] = 0,1000, die Anfangskonzentrationen a und b der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure und des Jods variiert. Die hierbei erhaltenen Resultate sind in der Tab. 13 zusammengestellt.

Tabelle 13

t	$a-x$	C_2	C_k	t	$a-x$	C_2	C_k
	$a = b = 0{,}0200$				$a = 0{,}0200.$ $b = 0{,}0100$		
4	0,0184	1,09	0,090	6	0,0190	0,90	0,082
6	178	1,03	0,086	8	188	0,83	0,076
8	173	0,98	0,082	10	185	0,85	0,078
10	168	0,95	0,081	14	180	0,84	0,078
12	161	1,01	0,087	20	171	0,93	0,088
15	152	1,05	0,092	30	156	1,10	0,108
20	139	1,10	0,099	45	135	1,46	0,149
30	115	1,23	0,117	70	115	1,92	0,207
50	80	1,50	0,155				
	$a = 0{,}0100.$ $b = 0{,}0200$				$a = b = 0{,}0100$[21a]		
6	0,0090	0,90	0,074	8	0,0094	0,80	0,073
8	87	0,90	0,074	15	89	0,82	0,076
10	85	0,85	0,070	20	87	0,75	0,069
14	81	0,79	0,066	30	80	0,83	0,078
20	72	0,89	0,075	40	73	0,92	0,087
30	60	0,96	0,083	55	63	1,07	0,103
45	43	1,13	0,102	80	48	1,35	0,135
				120	32	1,77	0,184
			$a = b = 0{,}00500$				
15	0,00473	0,76	0,073	100	0,00345	0,90	0,088
25	458	0,73	0,070	140	279	1,13	0,112
35	445	0,71	0,068	200	203	1,46	0,147
50	420	0,76	0,073	300	115	2,23	0,231
70	393	0,78	0,075				

Eine Zusammenstellung der Mittelwerte aus den vier ersten Bestimmungen in jeder Reihe zeigt die Tab. 14. Aus dieser Tabelle geht es hervor, daß beide Koeffizienten mit abnehmen-

[21a]) Dunkelversuche ergaben dieselben Werte wie die in zerstreutem Tageslicht ausgeführten.

den Anfangskonzentrationen auch kleiner werden, aber dies ist viel mehr mit dem bimolekularen Koeffizienten C_2 als mit C_k der Fall. Dieser Koeffizient wurde ja unter der Voraussetzung berechnet, daß nur die J_2-Moleküle und nicht das Trijodion, J_3, an der Reaktion beteiligt seien, und um diese Annahme schärfer zu prüfen, wurde auch die Initialkonzentration des Jodkaliums variiert, worüber in dem folgenden Paragraphen berichtet wird.

Tabelle 14

a	b	C_2	C_k
0,0200	0,0200	0,98 [25])	0,082 [25])
„	„	1,01	0,085
„	0,0100	0,85	0,079
0,0100	0,0200	0,86	0,071
„	0,0100	0,80	0,074
0,00500	0,00500	0,74	0,071

c) Einfluß des Jodions

Bei den in der Tab. 15 zusammengestellten Messungen waren überall $a = b = 0{,}00500$ und $[HCl] = 0{,}0500$, während die Konzentration des Jodkaliums, c, verändert wurde.

Tabelle 15

t	$a - x$	C_2	C_k	t	$a - x$	C_2	C_k
	$c = 0{,}0800$				$c = 0{,}0600$		
15	0,00465	1,00	0,076	10	0,00467	1,41	0,078
20	454	1,01	0,077	14	457	1,34	0,075
25	448	0,93	0,070	19	438	1,49	0,083
30	438	0,94	0,072	24	424	1,49	0,084
35	428	0,96	0,073	29	408	1,56	0,088
40	420	0,95	0,073	34	395	1,56	0,089
50	396	1,05	0,081	40	376	1,65	0,094
70	350	1,22	0,095	50	344	1,81	0,105
100	285	1,51	0,119	70	279	2,62	0,133
	$c = 0{,}0500$				$c = 0{,}0500$. $[KCl] = 0{,}0500$		
9	0,00460	1,93	0,088	9	0,00460	1,93	0,088
12	445	2,06	0,095	12	446	2,02	0,093
16	430	2,04	0,094	16	428	2,10	0,097
20	415	2,05	0,095	20	413	2,11	0,098
25	399	2,03	0,094	25	392	2,20	0,103
30	378	2,15	0,101	30	371	2,32	0,109
35	361	2,20	0,104	35	357	2,29	0,108
45	324	2,41	0,116	45	314	2,63	0,127
70	241	3,07	0,153	70	228	3,41	0,171

[25]) Der Tab. 12 entnommen.

Eine Zusammenstellung der Jodkaliumkonzentrationen und der wie oben berechneten Mittelwerte der Geschwindigkeitskoeffizienten ergibt:

[KJ]	0,1000[26])	0,0800	0,0600	0,0500
C_2	0,74	0,97	1,44	2,02
C_k	0,071	0,074	0,080	0,093

Von einer Konstanz des Koeffizienten C_2 ist somit nicht die Rede, während der Koeffizient C_k nur verhältnismäßig wenig mit fallender Jodkaliumkonzentration ansteigt, und wie bei der Einwirkung von Jod auf das benzylthioschwefelsaure Natrium[27]), und in den meisten anderen der wenigen kinetisch untersuchten Fällen von Jodoxydationen in sauren Lösungen, ist auch hier das freie Jod das wirksame Agens. Um festzustellen, ob irgendein Salzeffekt schuld an dem Ansteigen des Koeffizienten C_k sei, wurde auch die zuletzt mitgeteilte Reihe unter Zusatz von Chlorkalium ausgeführt. Ein solcher Effekt ist jedoch kaum zu verspüren, was auch mit dem Ergebnis übereinstimmt, daß sich die Reaktion zwischen lauter elektrisch neutralen Molekülen abspielt. Mit Verschiebungen in der Gleichgewichtskonstante k der Jod–Jodionreaktion dürfte man auch nicht rechnen können, da die Variationen in den Salzkonzentrationen nur verhältnismäßig klein gewesen sind; aber man kann leicht andere Ursachen für diese wie für die übrigen Abweichungen des Koeffizienten C_k von den gemäß der obigen Bruttoformel zu erwartenden Verhältnissen nachweisen, wie in dem folgenden Paragraphen näher auseinandergesetzt wird.

d) Einfluß der Dithiodiglykolsäure

Als eine Ursache zu dem Ansteigen der Geschwindigkeitskoeffizienten im Laufe der Umsetzung wurde oben der Jodverbrauch seitens der entstehenden Dithiodiglykolsäure angegeben. Um zu einer klareren Auffassung hiervon zu kommen, wurden die in der Tab. 16 zusammengestellten Messungen angestellt. In dieser Tabelle bedeutet d die Konzentration der Dithiodiglykolsäure, die übrigen Buchstaben haben dieselbe

[26]) Die Werte für [KJ] = 0,1000 wurden der Tab. 14 entnommen.

[27]) Th. S. Price u. A. Jaques, Journ. Chem. Soc. London 105, 1140 (1914).

Bedeutung wie gewöhnlich, und die Konzentration des zugesetzten Chlorwasserstoffs war überall 0,05 Mol/Liter.

Tabelle 16

t	$b = d = 0{,}0100$		$b = d = 0{,}0500$	
	$c = 0{,}1000$ % J-Verbr.	$c = 0{,}0500$ % J-Verbr.	$c = 0{,}1000$ % J-Verbr.	$c = 0{,}0500$ % J-Verbr.
15	—	3,0	—	2,8
30	3,1	5,8	3,2	5,1
60	6,0	10,3	5,7	8,7
120	11,6	17,7	10,5	15,4
180	16,8	25,1	14,8	21,5
240	21,9	33,0	19,1	27,9

Ohne diese Zahlen jetzt näher zu diskutieren, sei nur bemerkt, daß also auch bei der Jodoxydation der Dithiodiglykolsäure das Jodion eine starke Hemmung ausübt, und daß die Umsetzung allzu langsam verläuft, um allein schuld an dem festgestellten Ansteigen der Geschwindigkeitskoeffizienten sein zu können.

Das bei der Reaktion der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure mit dem Jod entstehende Aldehyd ist ohne Einwirkung auf den Jodverbrauch, denn eine Serie mit $a = b = 0{,}0100$, $c = 0{,}1000$, $[HCl] = 0{,}0500$ und $[CH_3 \cdot CHO] = 0{,}0100$ ergab Werte, die mit den ohne Anwesenheit von extra zugesetztem Aldehyd (vgl. Tab. 13) erhaltenen übereinstimmen, wie die Tab. 17 zeigt.

Tabelle 17

t	$a - x$	C_2	C_k
10	0,00925	0,81	0,074
15	895	0,78	0,072
20	865	0,78	0,072
30	795	0,86	0,080
40	725	0,95	0,090
55	62	1,11	0,108
80	42	1,30	0,129

Die den Berechnungen zugrunde gelegte Reaktionsgleichung (1) ist indessen nur als bruttomäßig aufzufassen, und

(1) $$\left\{ \begin{array}{l} (HOCOCH_2S)_2{:}CHCH_3 + J_2 + H_2O = (HOCOCH_2S)_2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad + CHO.CH_3 + 2HJ \end{array} \right.$$

in der Wirklichkeit verläuft natürlich die Umsetzung in mehreren Stadien. Als erste Stufe dürfte die folgende anzunehmen sein:

(2) $(HOCOCH_2S)_2:CHCH_3 + J_2 = HOCOCH_2.S.J + HOCOCH_2.S.CHJ.CH_3$,

wonach die Jodäthyl-thioglykolsäure, evtl. in zwei Stadien, hydrolysiert wird:

(3) $HOCOCH_2.S.CHJ.CH_3 + H_2O = HOCOCH_2.SH + CHO.CH_3 + HJ$,

und dann die Thioglykolsäure zu ihrem Disulfid oxydiert wird. Dies kann durch die Jodthioglykolsäure bewirkt werden:

(4) $HOCOCH_2.SH + J.S.CH_2COOH = HOCOCH_2.S.S.CH_2COOH + HJ$,

und wenn die beiden letzten Reaktionen hinreichend schnell verlaufen, wird die ganze Umsetzung dem der Gl. (1) entsprechenden Zeitgesetz folgen.

Die Thioglykolsäure kann aber auch von dem freien Jod oxydiert werden, und dadurch entsteht ein Überschuß an Jodthioglykolsäure, die entweder hydrolysiert werden kann, um dann in andere Produkte zu zerfallen, oder sie kann sich selber gemäß der Gleichung:

(5) $2HOCOCH_2.S.J = (HOCOCH_2S)_2 + J_2$

disproportionieren; oder schließlich mit unveränderter Acetaldehyd-mercaptalessigsäure reagieren, gemäß der Gleichung:

(6) $\left\{ \begin{array}{l} (HOCOCH_2S)_2:CHCH_3 + J.S.CH_2COOH = (HOCOCH_2S)_2 \\ \qquad\qquad + HOCOCH_2.S.CHJ.CH_3 . \end{array} \right.$

Die Jodäthyl-thioglykolsäure wird dann hydrolysiert usw. wie oben, und hierdurch ergibt sich ein schnellerer Verbrauch an Ausgangsmaterialien, als dem Reaktionsschema (1) entspricht. Qualitativ erscheinen hierdurch die beobachteten Gänge des Koeffizienten C_k erklärlich, aber es läßt sich auch eine weitere, der experimentellen Prüfung zugängliche Folgerung ziehen. Die Reaktion (5) dürfte nämlich umkehrbar sein, und Zugabe von Dithiodiglykolsäure zu den Reaktionsgemischen sollte daher eine Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge haben. Um dies zu prüfen, wurden in den in der Tab. 18 zusammengestellten Reihen die Lösungen der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure mit so viel von der Dithiodiglykolsäure versetzt, daß die Konzentration der Reaktionslösungen mit Bezug auf diese Säure d Mol/Liter wurde, während im übrigen wie gewöhnlich verfahren wurde.

Der Koeffizient C_d wurde in derselben Weise wie C_k oben berechnet, und alle Lösungen waren 0,05 normale mit Bezug auf Chlorwasserstoff.

Tabelle 18

t	$a-x$	C_d	t	$a-x$	C_d
$a=b=d=0{,}0100.$ $c=0{,}1000$			$a=b=0{,}0100.$ $c=0{,}1000.$ $d=0{,}00500$		
5	0,0087	0,275	8	0,0087	0,172
10	77	0,280	10	84	0,176
15	68	0,299	15	77	0,187
20	625	0,290	20	705	0,199
30	51	0,317	30	605	0,211
55	335	0,373	50	46	0,235
$a=b=0{,}00500.$ $c=0{,}1000.$ $d=0{,}0100$			$a=b=d=0{,}00500.$ $c=0{,}1000$		
5	0,00451	0,416	10	0,00436	0,282
10	413	0,406	15	410	0,282
15	381	0,404	20	387	0,283
20	353	0,406	30	349	0,281
30	306	0,416	50	282	0,306
50	235	0,451			
$a=b=0{,}00500.$ $c=0{,}0500.$ $d=0{,}0100$			$a=b=d=0{,}00500.$ $c=0{,}0500$		
3	0,00434	0,467	5	0,00428	0,310
5	398	0,478	10	377	0,307
10	333	0,480	15	334	0,317
15	282	0,504	20	298	0,329
20	242	0,531	30	241	0,357

Eine Zusammenstellung der Mittelwerte des Koeffizienten C_d aus den drei ersten Bestimmungen in jeder Serie nebst den entsprechenden den Tab. 13—15 entnommenen C_k-Werten zeigt die Tab. 19.

Tabelle 19

$a=b$	c	d	C_k	C_d	$(C_d-C_k)\cdot a/d$
0,0100	0,1000	—	0,074	—	—
„	„	0,0100	—	0,285	0,211
„	„	0,00500	—	0,178	0,208
0,00500	„	—	0,071	—	—
„	„	0,0100	—	0,409	0,169
„	„	0,00500	—	0,282	0,211
„	0,0500	—	0,093	—	—
„	„	0,0100	—	0,475	0,191
„	„	0,00500	—	0,312	0,219

Daß die Dithiodiglykolsäure eine bedeutende Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit hervorruft, ist aus dieser Tabelle offenbar, und bemerkenswert ist auch die Konstanz

der in der letzten Kolumne angeführten Werte des Ausdruckes $(C_d - C_k) \cdot a/d$. Man könnte allerdings hieraus schließen, daß die Bildung der Jodthioglykolsäure allein für die Geschwindigkeit der von der Dithiodiglykolsäure verursachten Reaktion bestimmend sei, und daß also die Reaktion (6) praktisch momentan verläuft. Dies erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, und einige kontrollierbare, sich daraus ergebende Konsequenzen erwiesen sich auch weniger gut erfüllt. Die betreffende Konstanz dürfte daher mehr zufällig sein, und da die Verhältnisse außerdem durch die immer zu dem Jodverbrauch beitragende Oxydation der Dithiodiglykolsäure in nicht berechenbarer Weise kompliziert werden, sollen sie nicht weiter in diesem Zusammenhang, sondern erst an Hand der in den folgenden Paragraphen mitgeteilten Messungen etwas näher diskutiert werden.

Dagegen dürfte es hier am Platze sein, eine Serie mitzuteilen, in welcher die Dithiodiglykolsäure gegen die Thiodiglykolsäure vertauscht worden war. Wie aus der Tab. 20 ersichtlich ist, übte diese Säure keinen Einfluß aus, denn es wurden fast dieselben Zahlen, wie in der entsprechenden Serie ohne spezielle Zusätze in der Tab. 15 erhalten. Für die Halogenübertragung ist somit in Übereinstimmung mit der Gleichung (5) die Disulfidgruppe der Dithiodiglykolsäure verantwortlich zu machen.

Tabelle 20

$a = b = 0{,}00500$. $c = 0{,}0500$. $[HCl] = 0{,}0500$. $[(HOCOCH_2)_2{:}S] = 0{,}00500$

t	$a - x$	C_2	C_k
10	0,00454	2,03	0,093
15	435	1,99	0,092
20	415	2,05	0,095
30	377	2,18	0,102
40	340	2,35	0,112
60	274	2,75	0,135
90	193	3,54	0,180

3. Versuche mit anderen Mercaptal-essigsäuren

a) Versuche mit der Formaldehyd-mercaptalessigsäure

Die Formaldehyd-mercaptalessigsäure ergab bei Titrierversuchen mit Jodlösung noch beständigere Umschläge als die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure, und bei kinetischen Versuchen wurde z. B. von einer Lösung mit $a = b = 0{,}0100$, $c = 0{,}1000$

und [HCl] = 0,0500 nach 240 Minuten nur Jod entsprechend einem Umsatz von 0,8% verbraucht. Bei Anwesenheit von Dithiodiglykolsäure in einer Konzentration von 0,0100 Mol/Liter ergab dieselbe Lösung:

t	30	60	120	180	240
% J-Verbrauch	3,5	6,5	12,2	17,5	22,7,

also fast genau dieselben Zahlen, wie bei der Dithiodiglykolsäure selber, vgl. die Tab. 16.

Die Formaldehyd-mercaptalessigsäure reagiert also allzu langsam mit dem Jod, um kinetische Messungen zu gestatten.

b) Versuche mit der Propionaldehyd-mercaptalessigsäure

Bei Titrierversuchen mit Jodlösung verhielt sich die Propionaldehyd-mercaptalessigsäure wie die entsprechende Acetaldehydverbindung, und die mit in bezug auf Chlorwasserstoff 0,0500 n-Lösungen ausgeführten, kinetischen Messungen ergaben sogar numerische Übereinstimmung zwischen den unter denselben Verhältnissen mit den beiden Säuren erhaltenen Zahlen, wie die Tab. 21 näher zeigt.

Tabelle 21

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}0100.$		$c=0{,}1000$
10	0,00925	0,074
15	89	0,076
20	86	0,075
25	825	0,079
30	79	0,083
35	755	0,087
40	71	0,097
$a=b=0{,}0100.$		$c=0{,}0800$
10	0,0089	0,089
15	845	0,089
20	80	0,091
25	765	0,091
30	72	0,097
$a=b=0{,}0100.$		$c=0{,}0600$
8	0,00875	0,093
12	825	0,093
16	78	0,094
20	72	0,106
25	655	0,118

t	$a-x$	C_a	$(C_a-C_k)\cdot a/d$
$a=b=d=0{,}0100.$			$c=0{,}1000$
5	0,00855	0,313	
10	755	0,305	
15	675	0,307	
20	605	0,316	0,232
25	545	0,328	
30	495	0,338	
40	405	0,373	
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}1000.$	$d=0{,}0100$
5	0,00440	0,523	
10	400	0,483	
15	369	0,460	0,208
25	316	0,457	
40	248	0,506	
$a=b=d=0{,}00500.$			$c=0{,}1000$
10	0,00430	0,313	
15	405	0,302	
20	383	0,296	0,232
30	340	0,306	
50	272	0,332	

Tabelle 21 (Fortsetzung)

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}1000$
20	0,00464	0,074
30	450	0,071
40	436	0,070
50	420	0,073
70	384	0,084
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}0600$
15	0,00451	0,081
20	434	0,085
25	420	0,086
30	406	0,087
40	375	0,095

t	$a-x$	C_d	$(C_d-C_k)\cdot a/d$
$a=b=d=0{,}00500.$			$c=0{,}0600$
5	0,00436	0,329	
10	391	0,317	
15	356	0,310	0,234
20	317	0,336	
30	254	0,384	

c) Versuche mit der Glyoxyl-mercaptalessigsäure

Bei Titrierversuchen mit Jodlösung zeigte sich die Glyoxyl-mercaptalessigsäure beinahe ebenso beständig wie die Formaldehyd-mercaptalessigsäure, und die kinetischen Messungen ergaben auch eine nur sehr kleine Reaktionsgeschwindigkeit. Hierbei wurden z. B. für $a = b = 0{,}0100$, $c = 0{,}1000$ und $[HCl] = 0{,}0500$ gefunden:

t	60	120	240
% J-Verbrauch	4,0	8,4	16,8,

während es bei gleichzeitiger Anwesenheit von Dithiodiglykolsäure in der Konzentration 0,0100 Mol/Liter gefunden wurde:

t	30	60	120	240
% J-Verbrauch	4,4	8,7	17,0	31,5
Differenz[28]) . .	1,3	2,7	5,4	9,6

Ähnlich wie bei den Quecksilber- und Cadmiumversuchen haben sich also die Formaldehyd- und Glyoxyl-mercaptalessigsäuren auch dem Jod gegenüber als ungewöhnlich resistent erwiesen; in allen drei Fällen gilt dies besonders von der Formaldehydverbindung.

d) Versuche mit der Benzaldehyd-mercaptalessigsäure

Obgleich die Benzaldehyd-mercaptalessigsäure bei den Titrierversuchen mit Jodlösung sich ungefähr wie die Acetalde-

[28]) Zwischen den obenstehenden Zahlen und den für die Dithiodiglykolsäure allein unter denselben Verhältnissen (vgl. die Tab. 16) gefundenen.

hyd-mercaptalessigsäure verhielt, war es unmöglich, mit ihr kinetische Versuche anzustellen. Nachdem die Umsetzung etwas vorgeschritten, und der Jodüberschuß mit Hyposulfit weggenommen war, konnte nämlich das überschüssige Hyposulfit nicht bestimmt werden, sondern es wurden sehr stark gleitende Umschläge erhalten. Es wurde daher geprüft, in welchen Zeiten je 1,00 ccm einer 0,05 n-Lösung von Jod in 0,1 n-KJ-Lösung von 50 ccm einer in bezug auf Benzaldehydmercaptalessigsäure 0,005 molaren, auf Jodkalium 0,1 n- und auf Chlorwasserstoff 0,05 n-Lösung verbraucht wurde. Dabei wurde gefunden:

J-Portion Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t	12,5	7,5	6,0	5,7	5,7	5,5	6,0	7,5	9,5	42

Die Erklärung zu diesem auffallenden Verhalten dürfte sein, daß das erste Einwirkungsprodukt, die Jodbenzyl-thioglykolsäure, oder sein primäres Hydrolysierprodukt, die α-Oxybenzyl-thioglykolsäure, hier nicht momentan zerfällt, und auch an und für sich nur verhältnismäßig langsam Jod verbraucht. Die Zersetzung zu der Jod momentan verbrauchenden Thioglykolsäure verläuft jedoch zu schnell, um jodometrische Titrierungen zu gestatten, und während dieser Zersetzung wird immer mehr von dem betreffenden Zwischenprodukte dank der primären Reaktion zwischen dem Jod und der Benzaldehydmercaptalessigsäure gebildet. Alle Versuche, ein Zwischenprodukt in fester Form darzustellen, waren jedoch erfolglos.

4. Versuche mit Mercaptol-essigsäuren

a) Versuche mit der Aceton-mercaptolessigsäure

Bei Titrierversuchen mit Jodlösung erforderte die Acetonmercaptolessigsäure bedeutend größere Mengen von dieser Lösung, als die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure, bis der Umschlag nennenswerte Zeit bestehen blieb; durch Zusatz von Jodkalium konnten aber auch hier scharfe und gut haltbare Umschläge erhalten werden. Die kinetischen Versuche ergaben auch eine sehr große Reaktionsgeschwindigkeit, und die Messungen mußten daher bisweilen auf den letzten Teil der Umsetzung beschränkt werden. Dank dieser großen Geschwindigkeit konnte aber die von der Dithiodiglykolsäure verursachte Nebenreaktion sich nicht geltend machen; daher sind

hier besonders einfache Verhältnisse gefunden worden, wie die Zusammenstellung in der Tab. 22 zeigt.

Tabelle 22

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}0100.$		$c=0{,}1000$
0,5	0,00370	34,9
0,5	370	34,9
1	234	34,9
1	233	35,1
		$C_k = 34{,}9$
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}0800$
0,5	0,00238	35,2
1	160	34,8
1,5	120	35,2
2	975	34,7
		$C_k = 35{,}0$
$a=b=0{,}00250.$		$c=0{,}0800$
0,5	0,00162	34,3
1	120	34,6
2	75	37,9
3	57	36,9
		$C_k = 35{,}9$
$a=b=0{,}00250.$		$c=0{,}0600$
0,5	0,00136	39,9
1	94	40,2
1,5	735	39,2
2	595	39,5
		$C_k = 39{,}7$

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}1000$
0,5	0,00267	34,6
1	181	35,7
1,5	143	34,1
2	116	34,2
		$C_k = 34{,}7$
$a=b=0{,}00250.$		$c=0{,}1000$
0,5	0,00176	33,2
1	136	33,4
2	93	34,0
3	70	34,7
		$C_k = 33{,}8$
$a=b=0{,}00250.$		$c=0{,}0700.$
0,5	0,00148	38,2
1	104	39,5
1,5	84	37,3
2	675	38,6
		$C_k = 38{,}4$

b) Versuche mit der Brenztrauben-mercaptolessigsäure

Die Brenztrauben-mercaptolessigsäure verhielt sich bei den Titrierversuchen mit Jodlösung ungefähr wie die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure. Die Messungen ergaben die in der Tab. 23 zusammengestellten Resultate.

Tabelle 23

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}0100.$		$c=0{,}1000$
20	0,0093	0,034
40	86	0,037
60	79	0,041
90	68	0,050
120	595	0,055

t	$a-x$	C_d	$(C_d-C_k).a/d$
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}0500.$	$d=0{,}0100$
5	0,00454	0,185	
10	415	0,190	
15	383	0,191	0,070
20	356	0,192	
30	308	0,201	

Tabelle 23 (Fortsetzung)

t	$a-x$	C_k
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}1000$
20	0,00481	0,038
40	467	0,034
60	451	0,035
90	424	0,038
120	395	0,043
180	342	0,050
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}0500$
20	0,00454	0,046
40	409	0,052
60	366	0,058
90	308	0,067
120	257	0,078

t	$a-x$	C_d	$(C_d-C_k).a/d$
$a=b=0{,}00500.$		$c=0{,}0500.$	$d=0{,}00500$
10	0,00439	0,128	
15	410	0,136	
20	386	0,138	0,082
30	345	0,143	
50	275	0,160	

Die Brenztrauben-mercaptolessigsäure reagiert somit viel langsamer mit dem Jod als die Aceton-mercaptolessigsäure, und auch langsamer als die Acetaldehyd-mercaptalessigsäure. Entsprechend diesem Verhalten zeigt hier der Koeffizient C_k ein stärkeres Ansteigen mit fortschreitender Umsetzung. Sowohl C_k wie C_d sind hier ungefähr halb so groß wie bei der Acetaldehyd-mercaptalessigsäure, und aus den Messungen mit verschiedenen Säuren[29]) geht hervor, daß ausgeprägt individuelle Verschiedenheiten in den Geschwindigkeiten der S. 92 angeführten Reaktionen obwalten können.

VI. Ummercaptalisierungen

Die geringe Angreifbarkeit der Formaldehyd-mercaptalessigsäure durch die in den vorigen Kapiteln abgehandelten Reagentien zeigte sich auch in ihrem Verhalten zu anderen Carbonylverbindungen; denn nach einstündigem Erhitzen von je 0,15 g der Säure auf dem Wasserbade mit 2 ccm 5 n-Salzsäure und 1 g Aceton, Lävulinsäure oder Ameisensäure konnte durch Cadmiumversuche keine Bildung einer anderen Thioglykolsäureverbindung nachgewiesen werden. Umgekehrt könnte es daher möglich sein, mittels des Formaldehyds andere Aldehyde aus ihren Mercaptalessigsäuren zu verdrängen. Wie einige Versuche hierüber gezeigt haben, gelingt dies in der Tat leicht und vollständig.

[29]) Vgl. auch die Brenztrauben-thioglykolsäure S. 65—66.

Bei einem Versuch mit der Benzaldehyd-mercaptalessigsäure und Formaldehyd wurden 7 g der Säure mit 25 ccm 5 n-Salzsäure und 10 g 38 prozent. Formalin versetzt und das Gemisch bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt. Die Säure ging dabei allmählich in ein farbloses Öl über, das nach 3 Tagen mit 25 ccm Benzol aufgenommen und durch Überführung in die entsprechende Mercaptalessigsäure als Benzaldehyd identifiziert wurde. Dies geschah in der Weise, daß zu der Benzollösung 6 g Thioglykolsäure zugesetzt wurden, wonach die Lösung allmählich 6,4 g Benzaldehydmercaptalessigsäure vom Schmp. 124—125° und Äquiv.-Gew. 136,1, ber. 136,1, ausschied. Die wäßrige Reaktionslösung ergab bei der Extraktion mit Äther 4,5 g Formaldehyd-mercaptalessigsäure vom Schmp. 127—129° und Äquiv.-Gew. 98,9, ber. 98,1.

Ähnliche Resultate wurden bei analogen Behandlungen der Mercaptalessigsäuren des Vanillins, des Piperonals und der Veratrum- und Zimtaldehyde erhalten. Nach zweiwöchigem Stehen von je 7 g Benzaldehyd-mercaptalessigsäure mit 25 ccm 5 n-Salzsäure und 5,6 g Aceton oder 4,6 g Ameisensäure[30]) wurden dagegen bzw. 6,7 und 6,9 g der Benzaldehydverbindung in unveränderter Form zurückgewonnen.

Stockholm, Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule, August 1932.

---

[30]) Durch energische Behandlung des benzoylierten Glykose-diäthylmercaptals mit Ameisensäure konnten allerdings P. Brigl u. H. Mühlschlegel, Ber. **63**, 1551 (1930), das Mercaptan abspalten. Daß aber diese Säure im allgemeinen zu diesem Zwecke weniger geeignet sein soll, geht aus ihrer verhältnismäßig trägen Reaktion mit der Thioglykolsäure selber hervor (vgl. die in der Note 9 zitierte Abhandlung).

Mitteilung aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

Über ein erstes Fluortyrosin und Fluorthyronin sowie kernfluorierte β-Phenyl-äthylamine

3. Mitteilung über fluorierte Aminosäuren und ihre Abkömmlinge[1])

Von **Günther Schiemann** und **Wolfgang Winkelmüller**

(Eingegangen am 23. August 1932)

Die in den letzten Jahren durch G. Schiemann und Mitarbeiter gesammelten Erfahrungen auf dem Gebiete der organischen Fluorverbindungen legten den Gedanken nahe, eine Synthese solcher Verbindungen zu versuchen, an denen eine physiologische Wirksamkeit auf Grund ihres Fluorgehaltes geprüft werden konnte. Hierfür kamen in erster Linie Tyrosinabkömmlinge in Frage. Schon früher wurde darauf hingewiesen[2]), daß diese wegen ihrer Analogie zu natürlich vorkommenden Jodverbindungen besonderes Interesse bieten würden.

Inzwischen gelang G. Schiemann und W. Roselius[3]) die Darstellung der drei Fluorphenylalanine. Als Ausgangsmaterial dienten die drei Fluorbenzaldehyde, deren Kondensation mit Hippursäure entsprechend der Erlenmeyerschen Aminosäuresynthese[4]) keine Schwierigkeiten bot, so daß o-, m- und p-Fluorphenylalanin nach folgendem Schema A erhalten wurden:

---

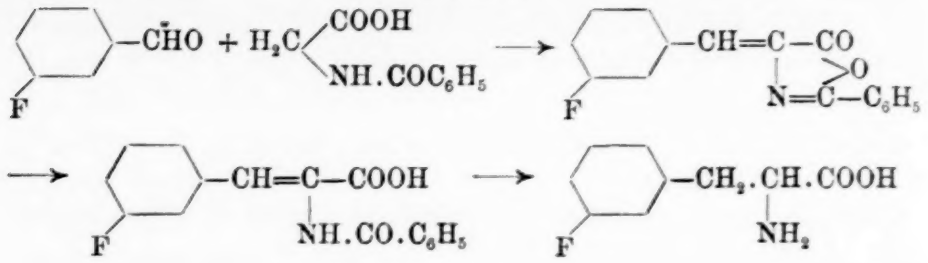
[1]) Gleichzeitig XII. Mitteilung über aromatische Fluorverbindungen. 2. (XI.) Mitteilung: Ber. **65**, z. Zt. im Druck (1932).

[2]) G. Schiemann, Habilitationsschrift Hannover 1929. Chemikerzeitung **54**, 295 (1930).

[3]) 2. Mitteilung und W. Roselius, Diss. Hannover 1931.

[4]) E. Erlenmeyer jr., Ann. Chem. **275**, 1—20 (1893).

Schema A



Um zu Fluortyrosin zu gelangen, konnte man nun nicht von einem Fluoroxybenzaldehyd ausgehen, da die freie OH-Gruppe eine Kondensationsreaktion stören würde. Daher wurde die Synthese eines in p-Stellung methoxylierten Fluorbenzaldehyds angestrebt. Vor kurzem beschrieben G. Schiemann und W. Roselius[5]) 3-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (I). Zu dieser Verbindung führte die Anwendung des Borfluoridverfahrens auf 3-Amino-4-methoxy-1-methylbenzol; letzteres wurde durch Reduktion von 3-Nitro-4-methoxy-1-methylbenzol erhalten.[6]) Das Verfahren zur Gewinnung dieses Nitrokresolmethyläthers wurde nun dadurch verbessert[5]), daß das bei der Nitrierung von p-Kresolmethyläther anfallende Gemisch von 3-Nitro-4-oxy- und 3-Nitro-4-methoxy-1-methylbenzol nicht durch Erwärmen mit Natriumbicarbonatlösung, sondern durch Vakuumdestillation mit Widmer-aufsatz getrennt wurde. Durch Nachmethylierung des verseiften Anteils konnte eine Ausbeute von 68% an reinem 3-Nitro-4-methoxy-1-methylbenzol vom $Sdp._{27}$ 168—169° erreicht werden. Die Oxydation des auf diesem Wege gut zugänglichen 3-Fluor-4-methoxy-toluols(I) mit Chromylchlorid nach der Methode von A. Étard[7]), die bereits für die Darstellung der Fluorbenzaldehyde angewandt worden war[8]), führte in 26prozent. Ausbeute zu dem bisher unbekannten 3-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd (II).

Bei Oxydation mit Chromsäure ging I über in 3-Fluor-4-methoxybenzoesäure. Diese bereits früher von Paternò und Oliveri[9]) durch

---

[5]) Vgl. hierzu: G. Schiemann u. W. Roselius, Ztschr. physik. Chem., Abt. A, 156, 415 (1931).

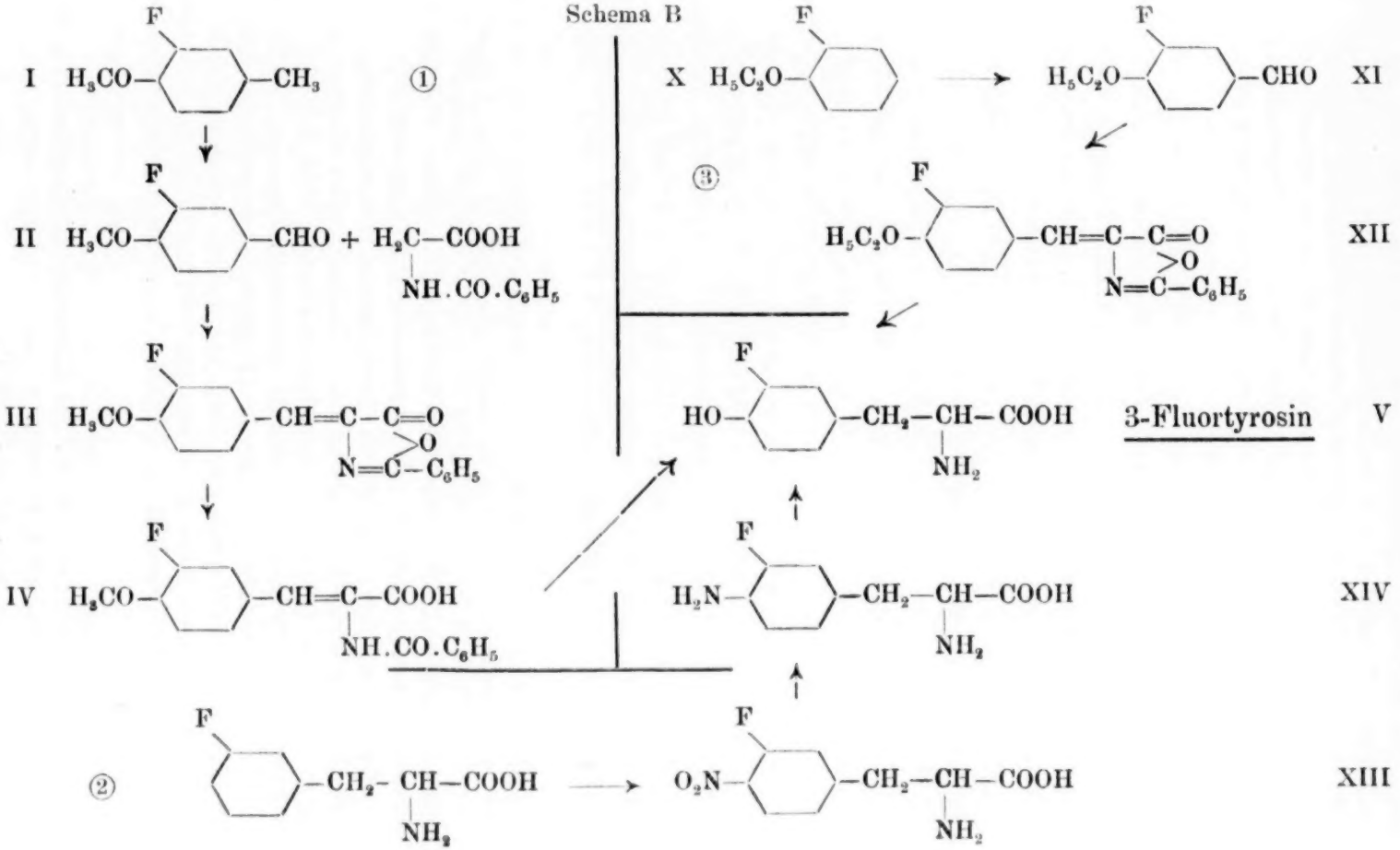
[6]) Vgl. dazu de Vries, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 28, 288 (1909).

[7]) A. Étard, Ann. chim. (5) 22, 218 (1881).

[8]) Vgl. dazu W. Roselius, Diss. Hannover 1931, S. 31—33.

[9]) Paternò u. Oliveri, Gazz. chim. Ital. 12, 93 (1882).

Schema B



Austausch der Nitrogruppe gegen Fluor dargestellte Verbindung schmolz als Rohprodukt bei 204°, wie in der Literatur angegeben ist, aber nach mehrmaligem Umfällen aus ammoniakalischer Lösung stieg der Schmelzpunkt auf 207,5°. Die glatte Bildung dieser Säure hat Interesse im Hinblick darauf, daß es bisher nicht gelang, eine Fluoroxybenzoesäure, z. B. Fluorsalicylsäure aus einer entsprechenden Aminosalicylsäure nach dem Borfluoridverfahren zu gewinnen.

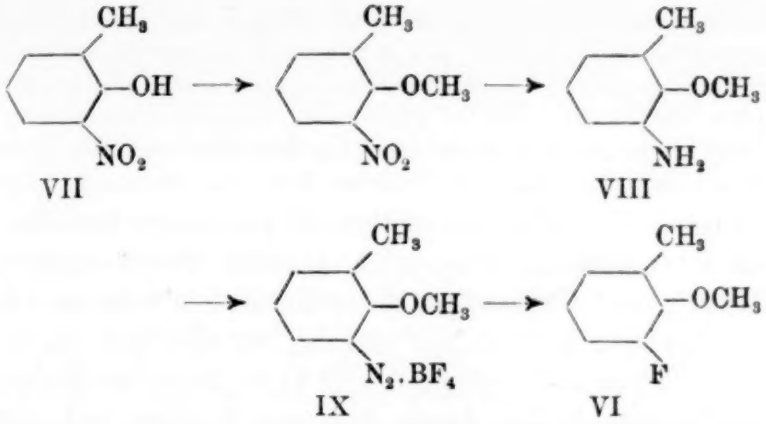
Auf die Reindarstellung des freien Aldehyds II wurde wegen der damit verbundenen Verluste verzichtet, zumal der rohe Aldehyd sich leicht mit Hippursäure kuppeln und so durch das Azlacton charakterisieren ließ. Dieses in schönen gelben Nadeln vom Schmp. 206,5° krystallisierende 4-(3-Fluor-4-methoxy-benzal)-2-phenyl-oxazolon-(5) (III), wurde in 85 prozent. Ausbeute erhalten. Es ließ sich durch Erhitzen in stark verdünnter alkoholischer Natronlauge glatt zur 3-Fluor-4-methoxy-α-(benzoylamino)-zimtsäure (IV) verseifen, die in glänzenden weißen Nadeln vom Schmp. 214° (Zers.) in 71 prozent. Ausbeute gewonnen wurde. Durch Kochen mit konz. Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor in Essigsäureanhydrid konnte sie nach C. R. Harington und W. Mc Cartney[10]) in 68 prozent. Ausbeute zum 3-Fluor-4-oxy-phenylalanin (V) umgesetzt werden. Dieses erste Fluortyrosin ist ziemlich schwer löslich in siedendem Wasser, unlöslich in Äther, krystallisiert aus Wasser in feinen, verfilzten Nädelchen und schmilzt bei 276—277° (Zers.), vgl. Schema B.

Der eben gekennzeichnete Weg müßte grundsätzlich auch für die Gewinnung anderer Oxyfluorphenylalanine durchführbar sein, wenn entsprechende isomere Fluorkresolmethyläther als Ausgangsmaterialien zur Verfügung stehen. Als erster dafür in Frage kommender Fluorkresolmethyläther wurde zunächst 3-Fluor-2-methoxy-1-methylbenzol (VI) dargestellt, indem o-Kresol nitriert[11]), die erhaltene Nitroverbindung (VII) methyliert und wie beim Isomeren I zum Amin reduziert wurde.[6]) Auf das so gewonnene 3-Amino-2-methoxy-1-methylbenzol (VIII) ließ sich das Borfluoridverfahren anwenden, das in 66 prozent. Ausbeute 3-Methyl-2-methoxy-phenyl-diazoniumborfluorid (IX) als schwach gelbliches, ziemlich lösliches Diazoniumsalz vom Zersp. 88° lieferte, dessen trockne Zersetzung in 68 prozent. Ausbeute zu dem gewünschten VI führte. 3-Fluor-2-methoxy-1-methylbenzol ist ein farbloses, angenehm riechendes Öl vom $Sdp._{19}$ 58,6°.

---

[10]) C. R. Harington u. W. Mc Cartney, Biochemic. Journ. 21, 852; Chem. Zentralbl. 1927, II, 2667.

[11]) G. Schultz, Ber. 40, 4319 (1907).



Ferner führte zu dem gleichen Fluortyrosin V ein zweiter Weg, der vom o-Fluorphenetol (X) ausging. Dieser von F. Swarts[12]) erstmalig erhaltene Phenoläther wurde nach G. Schiemann und S. Kühne[13]) dargestellt. Während H. H. Hodgson und J. Nixon[14]) aus Fluorphenol einen entsprechenden Fluor-oxy-benzaldehyd nach der Reimer-Tiemannschen Synthese gewannen[14]), ließ sich auf o-Fluorphenetol besser die von R. Adams und Mitarbeitern[15]) modifizierte Gattermannsche Aldehydsynthese anwenden. Diese lieferte die Bisulfitverbindung des 3-Fluor-4-äthoxy-benzaldehyds (XI), vgl. Formelschema B. Der daraus durch Sodalösung freigemachte Aldehyd wurde mit Hippursäure gekuppelt. Es entstanden die gelben Nadeln des 4-(3-Fluor-4-äthoxy-benzal)-2-phenyl-oxazolons-(5) (XII), das nach Auskochen mit Wasser auch als Rohprodukt für die weitere Umsetzung geeignet war und nach Umkrystallisieren aus Eisessig den Schmp. 169° zeigte.

Wie im obigen Formelschema B angegeben, wurde bei der Weiterverarbeitung der Methoxyverbindung III die Zwischenstufe der Benzoylaminozimtsäure IV isoliert. Abweichend davon wurde bei der Äthoxy-

[12]) F. Swarts, Bull. Acad. Roy. Belg., Classe Sciences **1913**, 241 bis 278; Chem. Zentralbl. **1913**, II, 760.

[13]) G. Schiemann u. S. Kühne, Ztschr. physik. Chem., Abt. A, 156, 416 (1931).

[14]) H. H. Hodgson u. J. Nixon, Journ. chem. Soc. **1929**, 1632; Chem. Zentralbl. **1929**, II, 3129.

[15]) R. Adams u. J. Levine, Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2373 bis 2377 (1923); Chem. Zentralbl. **1924**, I, 1186; R. Adams u. E. Montgomery, Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1518—1521 (1924); Chem. Zentralbl. 1924, II, 1189.

verbindung XII, dem D.R.P. 484838[16]) folgend, auf die Isolierung des Zwischenproduktes verzichtet und in einem Arbeitsgang aus dem Kondensationsprodukt mittels Essigsäureanhydrid, Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor das Fluortyrosin in 88 prozent. Ausbeute gewonnen. Es erwies sich erwartungsgemäß als identisch mit dem auf dem vorher geschilderten Weg dargestellten Produkt V.

Auch noch auf einem dritten Wege konnte dasselbe Fluortyrosin V dargestellt werden, und zwar durch nachträgliche Einführung der Oxygruppe in m-Fluorphenylalanin. Der zu dessen Gewinnung benötigte m-Fluorbenzaldehyd wurde durch Chlorierung von m-Fluortoluol und Verseifung des entstandenen m-Fluorbenzalchlorids durch längeres Kochen mit gefälltem Calciumcarbonat und Wasser bereitet. Die Verseifung des m-Fluorbenzalchlorids, über dessen Darstellung kürzlich berichtet worden ist[17]), nach I. J. Rinkes[18]) lieferte neben m-Fluorbenzoesäure in 85 prozent. Ausbeute den gewünschten m-Fluorbenzaldehyd. Im übrigen wurde, wie im Schema A angegeben ist, nach G. Schiemann und W. Roselius[4]) verfahren. Das so erhaltene m-Fluorphenylalanin wurde in konz. Schwefelsäure gelöst und mit rauchender Salpetersäure (d = 1,51) nitriert.[19]) Dabei entstand in 69 prozent. Ausbeute das salzsaure Salz des 3-Fluor-4-nitro-phenylalanins (XIII) als schwach gelbliches Krystallpulver vom Zersp. 209,5°. Die Reduktion dieser Nitroverbindung XIII mit Zinn und Salzsäure führte in 61 prozent. Ausbeute zum 3-Fluor-4-amino-phenylalanin (XIV), das über die Diazotierung und Verkochung der erhaltenen Diazoniumsalzlösung erwartungsgemäß zum 3-Fluor-4-oxyphenylalanin (V) gelangen ließ.

Das erste kernfluorierte Fluortyrosin wurde demnach auf drei verschiedenen Wegen erhalten. Die Stellung des Fluoratoms ist durch die Wahl der Ausgangsmaterialien sichergestellt. Sie entspricht derjenigen des einen Jodatoms in der Jodgorgosäure, die wohl auch in der Schilddrüse als wirksamer

---

[16]) D.R.P. 484838, E.P. 318582; Chem. Zentralbl. 1930, I, 286.

[17]) G. Schiemann u. W. Winkelmüller, Ztschr. physik. Chem. Abt. A, 156, 413 (1931).

[18]) I. J. Rinkes, Chem. Weekbl. 16, 206—213 (1919); Chem. Zentralbl. 1919, I, 820.

[19]) Vgl. dazu E. Erlenmeyer u. A. Lipp, Ann. Chem. 219, 171 ff. (1883).

Bestandteil enthalten ist.[20]) Die physiologische Prüfung dieser neuen Fluorverbindung ist in Angriff genommen.

Natürlich wurde bei diesen Synthesen, von denen die vom o-Fluorphenetol ausgehende (vgl. Formelschema B, 2) am einfachsten ist, immer nur die Racemverbindung gewonnen. Ihre Spaltung dürfte nach E. Fischer[21]) gelingen.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit enthält im Anschluß hieran einen Versuch zur Nitrierung des Fluorkresolmethyläthers (I), der angestellt wurde, um die Gewinnung von difluoriertem Ausgangsmaterial für eine Aminosäuresynthese nach Erlenmeyer vorzubereiten. Da sich jedoch bei der Einwirkung der Salpetersäure eine gleichzeitige Verseifung der Methoxygruppe nicht vermeiden ließ und auch die Ausbeuten bei der Nitrierung zu wünschen übrig ließen, wurde dieser Weg zunächst nicht weiter verfolgt. Das erhaltene Fluornitrokresol dürfte als 3-Fluor-4-oxy-5-nitro-1-methylbenzol anzusprechen sein, da der Eintritt der Nitrogruppe in Stellung 5 bei der großen Bildungsfreudigkeit der 3,5-Substitutionsprodukte in dieser Reihe am wahrscheinlichsten ist. Es hat den Schmp. 62,5° und krystallisiert in schönen gelben Nadeln.

Auch die gleichzeitige Einführung von zwei Fluoratomen in ein Toluylendiamin (3,5-Diamino-1-methylbenzol), die in Analogie zur Darstellung von m-Difluorbenzol aus m-Phenylendiamin versucht wurde[22]), führte nicht zu dem gewünschten Erfolg, ebenso wie eine Aldehydsynthese, die mit m-Difluorbenzol selbst unternommen wurde, keinen m-Difluorbenzaldehyd lieferte.

Nachdem die Darstellung eines fluorierten Tyrosins gelungen war und verschiedene Wege zu seiner Synthese erprobt worden waren, wurde versucht, zu einem fluorierten Thyronin zu gelangen.[23]) Dazu mußten Vorversuche in größerer Zahl durchgeführt werden. Erstens konnte grundsätzlich geklärt werden, daß die Überführung eines Methoxy-phenoxy-toluols[24])

---

[20]) C. R. Harington, Biochemic. Journ. **23**, 373 (1929); Chem. Zentralbl. **1930**, I, 542; vgl. auch K. H. Slotta, Grundriß der mod. Arzneimittelsynthese 1931, S. 112.

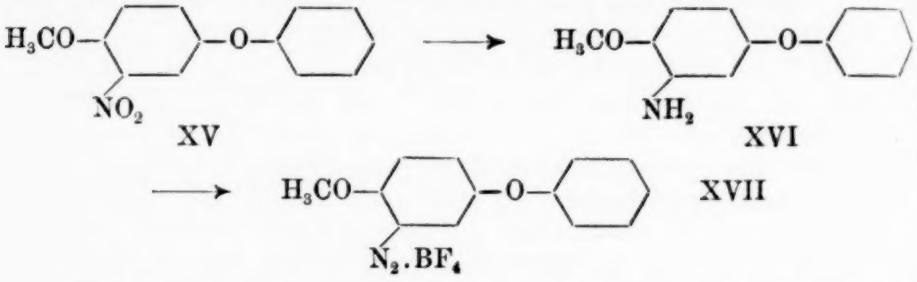
[21]) E. Fischer, Ber. **32**, 3638 (1899); E. Fischer u. A. Mouneyrat, Ber. **33**, 2383 (1900).

[22]) G. Schiemann u. R. Pillarsky, Ber. **62**, 3039 (1929).

[23]) Nach dem Vorschlag von C. R. Harington, Biochemic. Journ. 22, 1429 (1928); Chem. Zentralbl. **1929**, I, 1216 nennt man Thyronin diejenige halogenfreie Verbindung, die aus dem Thyroxin, dem Hormon der Schilddrüse, durch Abspaltung der Jodatome entsteht.

[24]) Vgl. dazu C. R. Harington, Biochemic. Journ. **20**, 300—313 (1926); Chem. Zentralbl. **1926**, II, 246.

(Anisyl-toluyläthers) in den entsprechenden Methoxy-phenoxy-benzaldehyd durch Oxydation mit Chromylchlorid[7]) nicht gelingt, da bei der Zersetzung der in guter Ausbeute entstehenden braunen Doppelverbindung nur Harz erhalten wird. Zweitens wurde festgestellt, daß zwar über den bereits früher von T. R. Lea und R. Robinson[25]) dargestellten 3-Nitro-4-methoxy-diphenyläther (XV) ein diazotierbarer 3-Amino-4-methoxy-diphenyläther (XVI) vom Schmp. 71,5° durch Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure in 82 prozent. Ausbeute zugänglich war; aber der Ersatz der Aminogruppe durch Fluor über das in gelben Nadeln erhaltene 2-Methoxy-5-phenoxy-phenyl-diazoniumborfluorid (XVII) vom Zersp. 145° ergab eine ganz ungenügende Ausbeute an Fluormethoxy-diphenyläther.



Übrigens wurde die Gewinnung des für diese Versuche benötigten p-Methoxy-diphenyläthers sorgfältig durchgearbeitet. Durch Erhitzen von Hydrochinon-mono-methyläther mit Brombenzol unter Zusatz von Ätzkali und Kupferbronze wurde bei seiner Darstellung nach T. R. Lea und R. Robinson[25]) nur eine 22 prozent. Ausbeute erzielt, aus p-Bromanisol und Phenol nach C. R. Harington[24]) ergab sich eine solche von 63,5%. Dagegen konnte sie auf 79% gesteigert werden, als in Analogie zu R. Robinson und S. Sugasawa[26]) anstatt Ätzkali Kaliumcarbonat verwendet und etwas Pyridin zugesetzt wurde.

Auch zwei weitere Wege haben zu Verbindungen geführt, deren Kupplung fluorierte Methoxy- bzw. Äthoxydiphenyläther hätte liefern können, und zwar wurde einmal ausgehend vom o-Phenacetin durch Bromierung, Abspaltung des Acetylrestes[27]) und Anwendung des Bor-

[25]) T. R. Lea u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **1926**, I, 412; Chem. Zentralbl. **1926**, I, 2909.

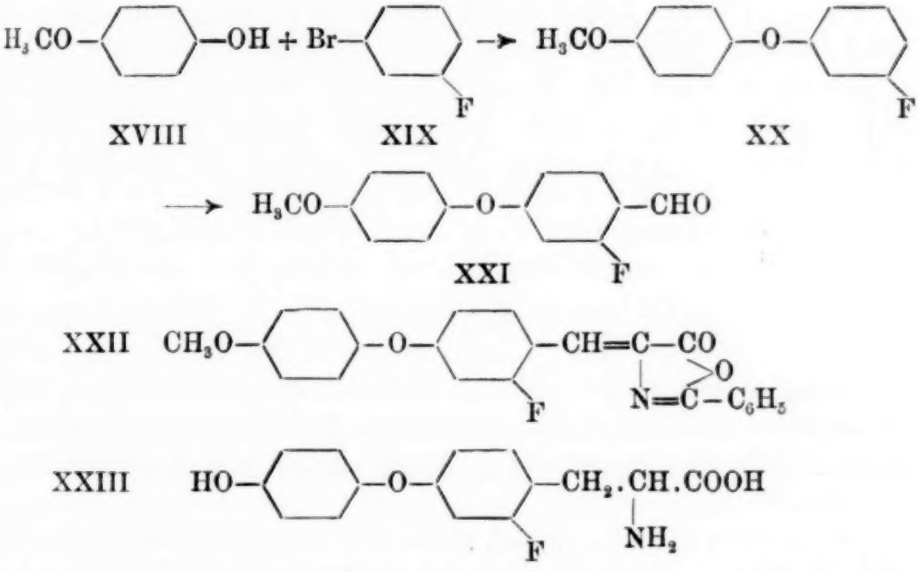
[26]) R. Robinson u. S. Sugasawa, Journ. Chem. Soc. **1931**, 3173 bis 3176; Chem. Zentralbl. **1932**, I, 1379.

[27]) F. Reverdin u. F. Düring, Ber. **32**, 159 (1899).

fluoridverfahrens auf das erhaltene p-Brom-o-aminophenetol eine Fluorverbindung erhalten; aber da sowohl der Verlauf der Bromierung wie die Zersetzung des Diazoniumborfluorids keine eindeutigen Ergebnisse hatten, wurde auf eine weitere Verfolgung dieses Weges zunächst verzichtet. Ferner wurde mit dem nach G. Schiemann und R. Pillarsky[17]) dargestellten o-Fluorbrombenzol eine Kupplung mit Hydrochinon-monomethyläther versucht. Auch dieser Weg zu einem Fluormethoxydiphenyläther erwies sich als zu wenig ergiebig.

Dagegen führte die Kupplung von m-Fluorbrombenzol[17]) (XIX) mit Hydrochinon-mono-methyläther (XVIII), die in Analogie zu R. Robinson und S. Sugasawa[26]) durch $2^1/_2$ stündiges Erhitzen der Komponenten mit Kaliumcarbonat, Kupferbronze und Pyridin auf 180—200° vorgenommen wurde, in 39 prozent. Ausbeute zu 4-Methoxy-3-fluor-diphenyläther (XX), so daß diese Verbindung in genügender Menge vorlag, um eine Aldehydsynthese damit durchzuführen. XX stellt die erste Fluorverbindung aus der Reihe der Diphenyläther dar, ist ein ziemlich dickflüssiges farbloses Öl von angenehmem Geruch und siedet unter 14 mm bei 161,5°.

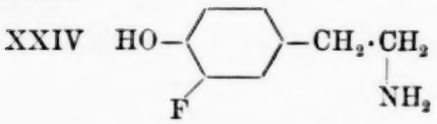
Schema C

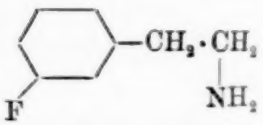


Dieser Äther (XX) ließ sich nun mit Erfolg einer Gattermannschen Aldehydsynthese unterwerfen, und zwar wurde wiederum nach dem Vorschlage von R. Adams und Mitarbeitern[15]) anstatt wasserfreier Blausäure Zinkcyanid verwendet, was sich bei Synthesen in der Diphenylätherreihe bereits be-

währt hat.[28]) So wurde 4-(4'-Methoxy-phenoxy)-2-fluorbenzaldehyd (XXI) erhalten und dieser der Erlenmeyerschen Aminosäuresynthese unterworfen. Über das Azlacton XXII vom Rohschmp. 155°, auf dessen Reindarstellung verzichtet wurde, konnte auf Grund der beim Fluortyrosin gemachten Erfahrungen das erste Fluorthyronin in guter Ausbeute dargestellt werden. Wiederum wurde das Azlacton nach dem D.R.P. 484838[16]) in einem Arbeitsgang gespalten, reduziert und verseift. Das so in 84proz. Ausbeute gewonnene 2-Fluorthyronin[29]) (XXIII) krystallisiert in feinen weißen Nadeln und zersetzt sich bei 264,5°. Seine Reinigung erfolgte durch Lösen in verdünnter Schwefelsäure und Wiederausfällen mit konz. Natriumacetatlösung.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von fluorierten β-Phenyläthylaminen. Das unfluorierte Tyrosin läßt sich leicht zum Tyramin decarboxylieren.[30]) Es lag nahe, die für diesen Zweck gut durchgearbeitete Methode auch auf das erhaltene Fluortyrosin V zu übertragen. Durch Erhitzen dieses β-(3-Fluor-4-oxy-phenyl)-alanins (V) mit Fluoren wurde also Kohlensäure abgespalten und so erstmalig ein Fluortyramin erhalten. Dieses β-(3-Fluor-4-oxy-phenyl)-äthylamin (XXIV) stellt ebenso wie das unfluorierte Tyramin eine sehr luftempfindliche Base dar, deren salzsaures Salz vom Zersp. 240° sich schwer reinigen ließ. Sie wurde daher in das Pikrat (Zersp. 194,5°) umgewandelt und als solches zur Analyse gebracht.

XXIV 

XXV 

In gleicher Weise ließ sich das nach Schema A (vgl. S. 102) dargestellte m-Fluorphenylalanin zum β-(3-Fluorphenyl)-äthylamin (XXV) decarboxylieren. Wenn auch die Ausbeute bei

---

[28]) R. Stöhr, Ztschr. physiol. Chem. **201**, 142 (1931); Chem. Zentralbl. **1931**, II, 2721.

[29]) Über die Bezifferung vgl. R. Harington, Biochemic. Journ. 22, 1429 (1928); Chem. Zentralbl. **1929**, I, 1216. Die Verbindung kann auch genannt werden β-[4-(4'-Oxy-phenoxy)-2-fluor-phenyl]-α-amino-propionsäure.

[30]) E. Waser, Helv. chim. Acta 8, 758—773 (1925); Chem. Zentralbl. **1926**, I, 1400.

dieser Reaktion nicht unbefriedigend war, so dürfte aber zur Gewinnung des Fluorphenyläthylamins dieser Weg nicht in Frage kommen, da das Ausgangsmaterial nicht leicht genug zugänglich ist. Der beste Weg zur Darstellung von Phenyläthylaminen ist der über die Perkinsche Zimtsäuresynthese, wie besonders aus den sorgfältigen Untersuchungen von K. H. Slotta und H. Heller[31]) hervorgeht.[32]) Dieses Verfahren ließ sich mit dem gewünschten Erfolg auch hier anwenden. m-Fluorbenzaldehyd wurde mit Malonsäure kondensiert zur m-Fluorbenzal-malonsäure, aus der durch Decarboxylierung die bisher noch nicht beschriebene m-Fluorzimtsäure (XXVI) in 49prozent. Ausbeute gewonnen wurde. Sie ist schwer löslich in Wasser und krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Nadeln, die bei 166,5° schmelzen.

Eine isomere o-Fluorzimtsäure erhielt schon P. Griess[33]) aus o-Aminozimtsäure durch Diazotierung und Flußsäureverkochung. Diese ganz außerordentlich schlechte Ausbeuten liefernde Umsetzung wurde auch kürzlich noch für die Darstellung dieses Stoffes angewandt[34]), aber das geschilderte Verfahren der Perkinschen Synthese aus Fluorbenzaldehyd ist weit überlegen.

Durch die Reduktion der neu erhaltenen m-Fluorzimtsäure mit Natriumamalgam wurde die ebenfalls bisher unbekannte m-Fluorhydrozimtsäure (XXVII) gewonnen. Dabei zeigte sich, daß Fluor bei der Einwirkung von Natriumamalgam weder störte noch abgespalten wurde. Dieses konnte durch oxydativen Abbau von XXVII zu m-Fluorbenzoesäure bewiesen werden. Die Umsetzung der bei 46° schmelzenden m-Fluorhydrozimtsäure mit Thionylchlorid führte zum Säurechlorid, das sich in 85prozent. Ausbeute in das 3-Fluor-hydrozimtsäure-amid (XXVIII) umwandeln ließ. Diese durch besonders schöne Krystallisation ausgezeichnete Verbindung krystallisierte aus Wasser in irisierenden Platten vom Schmp. 96,5°. Sie wurde dem Hofmannschen Abbau unterworfen[32]) und lieferte in

---

[31]) K. H. Slotta u. H. Heller, Ber. **63**, 3029 (1930); vgl. auch K. H. Slotta, Grundriß d. mod. Arzneimittelsynthese, S. 111.

[32]) Über eine andere Gewinnung von Phenyläthylaminen aus Nitrostyrolen vgl. auch A. Skita u. F. Keil, Ber. **65**, 424 (1932).

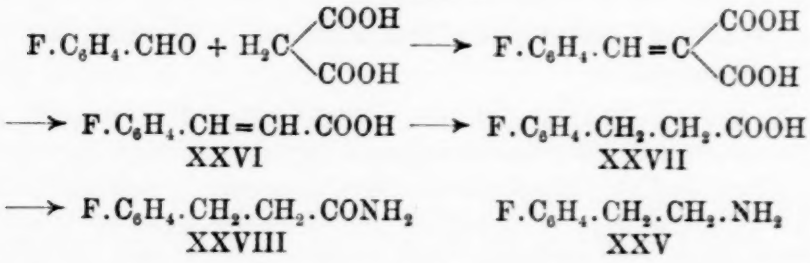
[33]) P. Grieß, Ber. **18**, 961 (1885).

[34]) Vgl. dazu H. Willstaedt, Ber. **64**, 2689—2690 (1931).

66prozent. Reinausbeute das gewünschte β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin (XXV) als wasserklares Öl vom $Sdp._{15}$ 87°, das einen charakteristischen Amingeruch aufwies und an der Luft begierig Kohlensäure anzog. Auch dieses β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin dürfte, da ja die pharmakologische Wirkung des β-Phenyl-äthylamins gut erforscht ist, zu Tierversuchen geeignet sein, die den Einfluß des organisch gebundenen Fluors auf physiologische Vorgänge klarstellen könnten.

Das folgende Formelschema D gibt eine Übersicht über die eben besprochenen Reaktionen.

Schema D



Das Gebiet der fluorierten Tyrosinverbindungen, deren erste Vertreter im vorstehenden beschrieben worden sind, sowie auch dasjenige der fluorierten Phenyläthylamine soll weiter bearbeitet werden, besonders im Hinblick auf eine pharmakologische Verwertbarkeit.

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft sei für weitgehende Unterstützung, sowie Herrn Prof. Dr. Skita für die Mittel seines Institutes ergebenst gedankt.

Experimenteller Teil

I. Fluortyrosin

d,l-β-(3-Fluor-4-oxy-phenyl)-α-aminopropionsäure, 3-Fluor-4-oxy-phenylalanin

a) Zur Darstellung von 3-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (I)

wurde 3-Amino-4-methoxy-1-methylbenzol nach de Vries[6]) durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung mit Eisen und Essigsäure (1:5) dargestellt, wie kürzlich von G. Schiemann und W. Roselius beschrieben wurde.[5]) Dabei konnte

die Ausbeute auf 98% gesteigert werden. 105 g Nitrierungsgemisch aus 100 g p-Kresolmethyläther wurden nach Waschen mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung, sowie Trocknen mit Calciumchlorid im Vakuum mit Widmer-Aufsatz fraktioniert. Dabei wurden neben wenig unverändertem Ausgangsstoff vom $Sdp._{17}$ 67—73° 52 g 3-Nitro-4-oxy-1-methylbenzol vom $Siedepunkt_{17}$ 118—119°, sowie 50 g 3-Nitro-4-methoxy-1-methylbenzol vom $Sdp._{27}$ 168—169° als scharf zu trennende Fraktionen erhalten. Nachmethylierung der 52 g verseiften Produktes lieferte noch 43 g 3-Nitro-4-methoxy-1-methylbenzol, von dem so eine Ausbeute von 68% erzielt wurde.

4-(3-Fluor-4-methoxy-benzal)-2-phenyl-oxazolon-(5) (III) aus 3-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd

Die Lösung von 21 g 3-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol in 150 ccm Schwefelkohlenstoff wurde unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 4 Stunden mit einer Mischung von 50 g Chromylchlorid in 240 ccm Schwefelkohlenstoff versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedene braune Doppelverbindung wurde abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet (Ausbeute 66,5 g). Durch Zersetzung der Doppelverbindung in mit Schwefeldioxyd gesättigtem Eiswasser und sofort nachfolgende Wasserdampfdestillation, bei der starke Harzbildung eintrat, wurden 6,1 g 3-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd (II) entsprechend einer Ausbeute von 26,4% als hellgelbes Öl gewonnen.[7][8] Die Mischung dieses Öles mit 7,3 g Hippursäure, 3,5 g entwässertem Natriumacetat und 25 ccm Essigsäureanhydrid wurde 25 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, wobei Lösung eintrat und sich die gelben Nadeln des 3-Fluor-4-methoxy-benzal-phenyl-oxazolons (III) abschieden, die nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser, 50 prozent. Alkohol und Äther gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert wurden. Die erhaltenen 10 g vom Schmp. 206,5° entsprechen einer Ausbeute von 85%.*)

0,1547 g Subst.: 6,4 ccm N (27°, 760 mm).

$C_{17}H_{12}O_3NF$ (297) Ber. N 4,7 Gef. N 4,7

*) Herrn Dr.-Ing. W. Roselius sei für einige Vorversuche bestens gedankt.

3-Fluor-4-methoxy-α-(benzoylamino)-zimtsäure (IV)

10 g III wurden mit einer Lösung von 5,5 g Ätznatron in 160 ccm 50 prozent. Alkohol 20 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von 265 ccm siedendem Wasser wurde noch warm mit Salzsäure angesäuert, wobei sich 7,5 g 3-Fluor-4-methoxy-α-benzoylamino-zimtsäure in weißen Nadeln vom Schmp. 206° abschieden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol zeigten sie den konstanten Schmelzpunkt 214° (u. Zers.). Ausbeute 71% d. Th.

0,1455 g Subst.: 5,5 ccm N (22°, 758 mm).

$C_{17}H_{14}O_4NF$ (315) Ber. N 4,4 Gef. N 4,4

d,l-β-(3-Fluor-4-oxy-phenyl)-α-amino-propionsäure, (3-Fluortyrosin) (V)

7 g 3-Fluor-4-methoxy-α-(benzoylamino)-zimtsäure wurden mit einer Mischung von 40 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,96), 40 ccm Essigsäureanhydrid und 3 g rotem Phosphor 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Babotrichter gekocht.[10]) Nach Filtrieren der heißen Lösung durch einen Glasfiltertiegel wurde das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft. Die überschüssige Jodwasserstoffsäure wurde durch 2maliges Eindampfen mit je 50 ccm Wasser entfernt und der Rückstand in 200 ccm heißem Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde zur Entfernung der gebildeten Benzoesäure 2 mal ausgeäthert, die wäßrige Schicht im Vakuum nochmals zur Trockne gedampft und der Rückstand in wenig heißem Wasser aufgenommen. Beim Erkalten krystallisierte das jodwasserstoffsaure Salz des Fluortyrosins teilweise in feinen Nadeln aus. Die heiße Lösung wurde mit verdünnter Ammoniaklösung neutralisiert. Schon nach Zusatz von wenigen Tropfen verdünnten Ammoniaks fiel ein weißer krystalliner Niederschlag von 3-Fluor-4-oxy-phenylalanin aus. Ein geringer Ammoniaküberschuß rief blauviolette Färbung und Lösung des Niederschlages hervor. Die Fällung wurde nach Stehen über Nacht abgesaugt (Zersp. 275—276°) und aus viel siedendem Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol umkrystallisiert. Erhalten wurden 3 g (entsprechend einer Ausbeute von 68%) in feinen Nadeln, die bei schnellem Erhitzen den Zersp. 276—277° zeigten, wobei die Temperatur ab 230° in 30 Sekunden um 5° erhöht wurde.

0,1244 g Subst.: 0,2471 g CO_2, 0,0557 g H_2O. — 0,1471 g Subst.: 8,5 ccm N (25°, 764 mm).

$C_9H_{10}O_3NF$ (199)	Ber. C 54,3	H 5,0	N 7,0
	Gef. „ 54,2	„ 5,0	„ 6,7

Zur Darstellung von 3-Fluor-4-methoxy-benzoesäure, (3-Fluor-anissäure)[9])

1 g 3-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (I) wurde mit einer Lösung von 5 g Natriumbichromat in 10 g Schwefelsäure und 20 g Wasser vorsichtig erwärmt. Die Lösung färbte sich grün und geriet ohne weitere Wärmezufuhr ins Sieden, wobei sich Krystallnadeln abschieden. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch $^1/_4$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Die nach Erkalten ausgeschiedenen 0,8 g 3-Fluor-anissäure wurden durch Umfällen aus ammoniakalischer Lösung bis zum konst. Schmp. 207,5° (Lit. 204°) gereinigt. Die Ausbeute entsprach 57% d. Th.

3-Fluor-2-methoxy-1-methylbenzol (VI)

Durch Nitrieren von o-Kresol mit Salpetersäure der Dichte 1,21 in benzolischer Lösung[11])[35]) wurde in ziemlich unbefriedigender Ausbeute 3-Nitro-2-oxy-1-methylbenzol erhalten. Das Kaliumsalz dieses 6-Nitro-o-kresols wurde in Toluol suspendiert und durch 2 stündiges Erhitzen mit Dimethylsulfat auf 130° in nur 43 prozent. Ausbeute zu 3-Nitro-2-methoxy-1-methylbenzol methyliert. Die Reduktion dieses 6-Nitro-o-kresol-methyläthers mit Eisenfeilspänen und verdünnter Essigsäure analog zu de Vries[6]) führte in 60prozent. Ausbeute zu 3-Amino-2-methoxy-1-methylbenzol (VII).

23 g dieses Methoxy-toluidins (VII) wurden in konz. Salzsäure unter Zusatz von etwas Wasser mit einer konz. Lösung von 14 g Natriumnitrit bei −5° bis +5° diazotiert. Da auf Zusatz von 50 ccm Borfluorwasserstoffsäure zunächst kein Diazoniumsalz auskrystallisierte, wurde mit frischer Eiskochsalzmischung abgekühlt. Es schieden sich dann 27 g fast weißes 2-Methoxy-1-toluylen-3-diazoniumborfluorid (IX) vom Zersp. 88° (nach vorheriger Sinterung) ab. Die Ausbeute betrug also 68%.

0,1989 g Subst.: 18,7 ccm N (21°, 759 mm).

$C_8H_9ON_2.BF_4$ (236)	Ber. N 11,9	Gef. N 10,9

26 g Diazoniumsalz (IX) wurden bei ruhigem Verlauf trocken zersetzt. Nach einer Wasserdampfdestillation konnten 8,5 g 3-Fluor-2-methoxy-1-methylbenzol als gelbes Öl abgetrennt

[35]) Vgl. dazu G. P. Gibson, Journ. Chem. Soc. **127**, 42—48 (1925); Chem. Zentralbl. **1925**, I, 1490.

werden, 1 g wurde noch durch Ausäthern des Destillates gewonnen. Die weitere Reinigung des so in 62 prozent. Ausbeute erhaltenen 6-Fluor-o-kresolmethyläthers (VI) erfolgte durch Vakuumdestillation. Die reine Verbindung ist ein farbloses Öl von angenehmem Geruch und siedet bei 58,6° (unter 19 mm).

0,1704 g Subst.: 0,4286 g CO_2, 0,0997 g H_2O.

C_8H_9OF (140)	Ber. C 68,6	H 6,4
	Gef. „ 68,6	„ 6,6

b) 3-Fluor-4-äthoxy-benzaldehyd (XI)

14 g o-Fluorphenetol (X) [13]), 19 g gepulvertes Zinkcyanid und 60 g wasserfreies Benzol wurden in einen 250 ccm-Kolben gegeben, der mit Rührwerk mit Quecksilberdichtung, Einleitungsrohr, Einwurfsrohr und Rückflußkühler versehen war. Nach einstündigem Einleiten von trockener Salzsäure unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser wurden 17 g feingepulvertes Aluminiumchlorid zugesetzt. Darauf wurde unter weiterem Einleiten eines schwachen Salzsäurestromes noch $3^1/_2$ Stunden auf 40—50° erhitzt.[15]) Die zunächst weiße Suspension färbte sich allmählich rötlich braun. Nach Stehen über Nacht wurde der breiige Kolbeninhalt in 10 prozent. Salzsäure eingetragen und das Gemisch $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Durch anschließende Wasserdampfdestillation wurde zunächst das Benzol abgetrieben, dann der gebildete Aldehyd mit unverändertem Ausgangsmaterial. Der Ätherauszug des Destillates wurde mit konz. Bisulfitlösung geschüttelt, wonach 7,5 g der Bisulfitverbindung auskrystallisierten. Der 3-Fluor-4-äthoxy-benzaldehyd (XI) wurde daraus mit konz. Sodalösung freigemacht, in Äther aufgenommen und nach Verdampfen des Äthers mit Hippursäure gekuppelt. Neben 4,5 g unverändertem Ausgangsmaterial wurden 7,5 g Bisulfitverbindung entsprechend einer 40 prozent. Ausbeute (berechnet auf umgesetztes o-Fluorphenetol) gewonnen.

4-(3-Fluor-4-äthoxy-benzal)-2-phenyl-oxazolon-(5) (XII)

4,6 g XI wurden mit einer Mischung von 5,5 g Hippursäure, 3 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 ccm Essigsäureanhydrid 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der

erhaltenen klaren Lösung krystallisierten nach Erkalten die gelben Nadeln des 4-(3-Fluor-4-äthoxy-benzal)-2-phenyl-oxazolons aus, die mit Wasser und Alkohol gewaschen und dann mit Wasser ausgekocht wurden. Nach dem Trocknen ergaben sich 4,5 g des Oxazolons vom Schmp. 161° und aus der Mutterlauge noch 1 g, insgesamt also 5,5 g entsprechend 65 %. Bei weiterer Reinigung einer Probe durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Eisessig stieg der Schmp. auf 169°.

0,1119 g Subst.: 4,6 ccm N (20°, 765 mm).

$C_{18}H_{14}O_3NF$ (311) Ber. N 4,5 Gef. N 4,8

d,l-3-Fluor-4-oxy-phenylalanin (V) aus XII

3 g XII wurden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid, 20 ccm Jodwasserstoffsäure (1,96) und 3 g rotem Phosphor 5 Stunden unter Rückfluß über freier Flamme gekocht. Die noch heiße Lösung wurde durch eine Glasfritte filtriert, mit einer Spatelspitze Natriumbisulfit versetzt und im Vakuum zur Trockne gedampft.[16]) Der Rückstand wurde, wie schon beschrieben (vgl. S. 114), weiter verarbeitet. Es ergaben sich 1,7 g, d. h. 88 % der Theorie, einer Aminosäure, die denselben Zersetzungspunkt, dieselben Löslichkeiten und dieselbe Krystallform besaß wie das vorher beschriebene 3-Fluor-4-oxy-phenylalanin (V), also identisch mit ihm war.

c) Zur Darstellung von m-Fluor-benzalchlorid und m-Fluor-benzaldehyd

55 g ($^1/_2$ Mol) m-Fluor-toluol wurden mit 5 g gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt und durch Einleiten eines kräftigen Chlorstromes unter Kochen am Rückflußkühler so lange chloriert, bis die Gewichtszunahme 35 g betrug.[17]) Diese war erreicht, als der Siedepunkt der Mischung auf 191° gestiegen war. Die erhaltenen 90 g des rohen m-Fluor-benzalchlorids wurden durch Vakuumdestillation gereinigt. So wurden in 98prozent. Ausbeute 88 g vom $Sdp._{23}$ 94° erhalten. Diese wurden mit 600 ccm Wasser und 150 g gefälltem Calciumcarbonat in einem auf 130° erhitztem Ölbad unter Einleiten eines schwachen Kohlensäurestromes 4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Aus der noch heißen Mischung wurden durch Wasserdampfdestillation 51 g m-Fluor-benzaldehyd als farb-

loses Öl übergetrieben und abgetrennt.[18]) Durch Ausäthern des Destillates ließ sich noch 1 g Aldehyd gewinnen. Nach dem Ansäuern des heiß filtrierten Rückstandes der Wasserdampfdestillation mit konz. Salzsäure krystallisierten 6 g m-Fluorbenzoesäure in 8,7prozent. Ausbeute aus. Die erhaltenen 52 g m-Fluor-benzaldehyd entsprachen einer Ausbeute von 85 %.

d,l-3-Fluor-4-nitro-phenylalanin (XIII)

In der bei 3-Fluortyrosin (V) (vgl. S. 114) beschriebenen Weise wurden 24 g 3-Fluor-benzoylamino-zimtsäure in d,l-3-Fluor-phenylalanin[3]) übergeführt. Dabei wurden 12 g erhalten, d. h. eine 78prozent. Ausbeute erzielt.

5 g des m-Fluor-phenylalanins vom Zersp. 262° wurden bei etwa 40° in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und nach Kühlen in Eis durch tropfenweisen Zusatz von 1,37 ccm rauchender Salpetersäure (1,51) unter stetem Umschütteln nitriert.[19]) Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, in 500 ccm Wasser eingegossen, die Mischung zum Sieden erhitzt und mit Bleicarbonat neutralisiert. Aus dem Filtrat von Bleisulfat wurde mit Schwefelwasserstoff Bleisulfid gefällt, das Filtrat davon im Vakuum eingedampft und der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen. Aus der filtrierten Lösung schied sich bei Zusatz weniger Tropfen konz. Salzsäure das salzsaure Salz des 4-Nitro-3-fluor-phenylalanins in kleinen gelblichen Krystallen vom Zersp. 209,5° ab. Es wurde einige Male aus alkoholischer Lösung mit Äther umgefällt und so als ganz schwach gelbliches Krystallpulver vom Zersp. 209,5° erhalten. Die Ausbeute betrug 5 g salzsaures Salz, entsprechend 69 %.

0,1313 g Subst.: 12,0 ccm N (24°, 754 mm).

$C_9H_9O_4N_2F.HCl$ (264,5) Ber. N 10,6 Gef. N 10,4

d,l-3-Fluor-4-amino-phenylalanin (XIV)

10 g Zinn wurden mit 25 g konz. Salzsäure übergossen und langsam 4 g salzsaures 3-Fluor-4-nitro-phenylalanin (XIII) eingetragen, wobei sich die Mischung erwärmte. Die Reduktion wurde durch Erwärmen zunächst auf dem Wasserbade, dann über freier Flamme zu Ende geführt, bis alles Nitroprodukt in Lösung gegangen war. Die schwach gelbliche Lösung

wurde in 500 ccm heißes Wasser eingegossen, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom Zinn befreit und nach Filtrieren im Vakuum zur Trockne gedampft. Das zurückbleibende gelbliche salzsaure Salz des 4-Amino-3-fluor-phenylalanins wurde durch wiederholtes Lösen in Alkohol und Wiederausfällen in Äther gereinigt. So wurden $2^1/_2$ g einfach salzsaures Salz des 3-Fluor-4-amino-phenylalanins gewonnen, entsprechend einer Ausbeute von 61 %, das sich erst über 310° zersetzte.

3,171 mg Subst.: 0,333 ccm N (20°, 754 mm).

$C_9H_{11}O_2N_2F.HCl$ (234,6) Ber. N 11,9 Gef. N 12,1

Das salzsaure Salz wurde in wenig heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak übersättigt und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure eingeengt. Es schied sich die freie Aminosäure bräunlich ab, die für die weitere Umsetzung verwandt wurde (Zersp. über 300°).

d,l-3-Fluor-4-oxy-phenylalanin (V) aus XIV

1,8 g 3-Fluor-4-amino-phenylalanin wurden in 14 g Schwefelsäure (1 : 5) gelöst. Die mit 25 ccm Wasser verdünnte Lösung wurde nach Abkühlen auf etwa — 5° tropfenweise unter stetem Umschütteln mit einer Lösung von 0,7 g Natriumnitrit in 10,5 ccm Wasser versetzt. Die bräunlich gefärbte Lösung wurde langsam auf dem Wasserbade erhitzt und schließlich 40 Minuten unter Rückfluß gekocht. Dabei trat Stickstoffentwicklung ein, und bei etwa 80° schied sich ein gelber, flockiger Niederschlag des Fluortyrosins aus. Hiervon wurden 0,7 g vom Zersp. 240° gewonnen. Dieser stieg nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol, wobei die gelbe Farbe fast verschwand, auf den Zersp. des oben (vgl. S. 114) beschriebenen Fluortyrosins. Auch die Krystallform war dieselbe: feine zu Rosetten vereinigte Nadeln. Ausbeute 39 %. Daneben wurden (außer sehr geringen Mengen eines flockigen Produktes aus neutraler Lösung) 0,6 g einer aus Wasser umkrystallisierbaren Verbindung in hellbräunlichen Krystallen vom Schmp. 184° (roh 179°) aus dem ammoniakalisch gemachten Filtrat erhalten, deren Aufklärung zurückgestellt wurde.

d) Nitrierung von 3-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (I)

Zu der auf − 10° gehaltenen Lösung von 5 g Fluorkresolmethyläther in 5 ccm Eisessig wurde innerhalb einer Stunde unter Rühren eine Lösung von 5 ccm Salpetersäure (1,5) in 10 ccm Eisessig zugetropft. Die Mischung wurde 3 Stunden stehen gelassen, wobei die Temperatur auf 15° stieg, kurz auf 35° erwärmt und in Eiswasser gegossen. Ohne Abtrennung des ausgeschiedenen bräunlichen Öls wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurden durch Vakuumdestillation 3 g Ausgangsmaterial vom $Sdp._{13}$ 74—76,5° und 1,5 g 3-Fluor-4-oxy-5(?)-nitro-1-methyl-benzol vom $Sdp._{13}$ 120—123° und vom Schmp. 62,5° erhalten. Aus dem Waschwasser konnten noch 0,5 g, insgesamt also 2 g Fluor-nitrokresol entsprechend 82 % (berechnet auf die umgesetzte Menge Fluorkresolmethyläther) gewonnen werden. Auch durch Abänderung der Nitrierbedingungen konnte keine vollständige Nitrierung erzielt werden, da offenbar Oxydation eintrat.

0,0803 g Subst.: 5,9 ccm N (25°, 758 mm).

$C_7H_6O_3NF$ (171) Ber. N 8,2 Gef. N 8,4

II. Fluorthyronin

d,l-β-[2-Fluor-4-(4′-oxy-phenoxy)-phenyl]-α-amino-propionsäure

Versuch zur Darstellung von 4-(4′-Methoxy-phenoxy)-benzaldehyd aus 4-(4′-Methoxy-phenoxy)-toluol

65 g p-Bromanisol wurden mit 25 g Kresolkalium und einer Messerspitze Naturkupfer C in einem Rundkolben mit aufgesetztem Steigrohr 6 Stunden im Ölbad auf 180—200° erhitzt.[24]) Der durch ausgeschiedenes Bromkalium breiig gewordene braune Kolbeninhalt wurde nach Erkalten durch Wasserdampfdestillation von überschüssigem p-Bromanisol befreit. Das nun noch durch Kupferpulver verunreinigte braune Öl erstarrte beim Erkalten, wurde abgenutscht, im Vakuumexsiccator getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert. Unter 20 mm ging die Hauptmenge des entstandenen 4-(4′-Methoxy-phenoxy)-toluols[24]), und zwar 23 g von 189—191° als dickes, in der Vorlage zu weißen Krystallen vom Schmp. 43° erstarrendes Öl über. Bei weiterer Reinigung durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden glänzende Blättchen vom Schmp. 47° (Lit. 47—48°) erhalten (63 % d. Th.).

15 g dieses Anisyl-p-toluyläthers wurden in 150 g Schwefelkohlenstoff gelöst und innerhalb 3 Stunden unter Kühlen durch Eis-Kochsalzmischung mit einer Lösung von 24 g Chromylchlorid in 150 ccm Schwefelkohlenstoff oxydiert. Nach Stehen über Nacht wurde die ausgeschiedene braune Doppelverbindung abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet.[7]) Ihre Zersetzung in Eiswasser, das mit SO_2 gesättigt war, ergab nur harzige Produkte, aus denen kein Aldehyd erhalten werden konnte.

Zur Darstellung von p-Methoxy-diphenyläther[24) 25) 26)]

Eine innige Mischung von 50 g p-Bromanisol, 38 g Phenol, 37,6 g gepulvertem Kaliumcarbonat, 5,4 g Pyridin und 2,7 g Kupferpulver wurde in einem Rundkolben, der mit Steigrohr und daran anschließendem absteigenden Liebigkühler versehen war, langsam auf 180° erhitzt. Zunächst destillierte ein Gemisch von p-Bromanisol, Pyridin und etwas Wasser über. Nach etwa $^1/_2$ Stunde ließ die Menge des übergehenden Gemisches nach. Das aufgefangene p-Bromanisol und Pyridin wurde nach Trocknen über Calciumchlorid in den Destillationskolben zurückgegeben. Darauf wurde noch 2 Stunden auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit verdünnter Salzsäure angesäuert und nach Abblasen des unveränderten Ausgangsmaterials mit Wasserdampf zur Entfernung des Kupferpulvers durch Leinen filtriert, das Filtrat ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natronlauge und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde das zurückbleibende bräunliche Öl im Vakuum destilliert. Es gingen unter 13 mm bei 163—164° 42 g p-Methoxy-diphenyläther über, entsprechend einer Ausbeute von 79%.

3-Amino-4-methoxy-diphenyläther (XVI)

Zu einer Lösung von 4,5 g p-Methoxy-diphenyläther in 18 ccm Eisessig wurde bei 15° unter Umrühren und Kühlen eine Mischung von 13,5 ccm Salpetersäure (1,42) und 13,5 ccm Eisessig zugetropft. Die klare Lösung wurde $^1/_4$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und portionsweise unter Schütteln mit Wasser versetzt, so daß das Nitroprodukt aus der immer verdünnter werdenden Lösung auskrystallisierte.[25)] So wurden nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen 5,1 g 3-Nitro-4-methoxy-diphenyläther (XV) in gelben Nadeln vom Schmp. 70° in 93prozent. Ausbeute erhalten.

Die heiße Lösung dieser 5 g XV in 25 ccm Alkohol wurde unter Umschütteln allmählich in eine 50° warme Lösung von 15 g Zinnchlorür und 30 ccm konz. Salzsäure eingetragen. Unter starker Erwärmung trat Lösung ein, worauf noch 1 Stunde unter Rückfluß zu schwachem Sieden erhitzt und dann der Alkohol abdestilliert wurde. Beim Erkalten krystallisierte das Zinndoppelsalz in weißen Blättchen aus. Es wurde abgesaugt

und durch Eintragen in konz. Kaliumcarbonatlösung unter Äther zersetzt. Nach Trocknen der ätherischen Lösung über Kaliumcarbonat wurden 3,6 g (d. h. 82%) 3-Amino-4-methoxy-diphenyläther als gelbes Öl vom $Sdp._{15}$ 205° gewonnen, das in der Vorlage zu schwach gelblichen Krystallen vom Schmp. 64° erstarrte. Die weitere Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkrystallisieren aus etwa 80prozent. Alkohol und führte zu reinweißen Blättchen vom Schmp. 71,5°.

0,1199 g Subst.: 0,3202 g CO_2, 0,0672 g H_2O. — 0,1258 g Subst.: 7,4 ccm N (23°, 759 mm).

$C_{13}H_{13}O_2N$ (215)	Ber. C 72,6	H 6,1	N 6,5
	Gef. „ 72,8	„ 6,3	„ 6,8

2-Methoxy-5-phenoxy-phenyl-diazoniumborfluorid (XVII)

19 g salzsaurer 3-Amino-4-methoxy-diphenyläther (Zersetzungspunkt 212°) wurden bei −8° in konz. Salzsäure mit einer konz. Lösung von 6 g Natriumnitrit diazotiert. Aus der filtrierten braunen Diazoniumsalzlösung schieden sich nach Zusatz von 25 ccm 40prozent. Borfluorwasserstoffsäure 24 g 2-Methoxy-5-phenoxy-phenyl-diazoniumborfluorid als gelbe Nadeln vom Zersp. 144,5° in quantitativer Ausbeute ab. Nach Umkrystallisieren aus Wasser zersetzte sich das Salz bei 145°.

0,2040 g Subst.: 16,1 ccm N (19°, 744 mm).

$C_{13}H_{11}O_2N_2.BF_4$ (314) Ber. N 8,9 Gef. N 9,0

Die trockene Zersetzung des Diazoniumsalzes lieferte viel Harz und nur einige Tropfen eines braunen Öles, das als 3-Fluor-4-methoxy-diphenyläther anzusprechen ist. Seine Menge reichte weder zur Reindarstellung und Analyse noch zur Weiterverarbeitung aus.

3-Fluor-4′-methoxy-diphenyläther (XX)

Eine innige Mischung von 25 g m-Fluorbrombenzol (XIX), 25 g Hydrochinon-mono-methyläther (XVIII), 28 g Kaliumcarbonat, 3 g Pyridin und 1,5 g Naturkupfer C wurde 2 Stunden im Metallbade auf 180—200° erhitzt.[26]) Die Reaktion verlief wie bei der Darstellung des p-Methoxy-diphenyläthers (vgl. S. 121), und der nach dem Erkalten erhaltene dicke Brei wurde ebenso aufgearbeitet. Vom 3-Fluor-4′-methoxy-diphenyläther wurden so 12 g, d. h. 39% als gelbes viscoses Öl erhalten, das schon bei einer ersten Vakuumdestillation fast konstant unter 16 mm

bei 161,5—162° überging. Bei weiterer Reinigung wurde die Flüssigkeit farblos und siedete unter 14 mm bei 161,4—161,6°.

0,2847 g Subst.: 0,7476 g CO_2, 0,1320 g H_2O.

$C_{13}H_{11}O_2F$ (218) Ber. C 71,6 H 5,1 Gef. C 71,6 H 5,2

2-Fluor-4-(4'-methoxy-phenoxy)-benzaldehyd (XXI)

In eine Mischung von 18 g 3-Fluor-4'-methoxy-diphenyläther, 29 g feingepulvertem Zinkcyanid[15]) und etwa 60 g wasserfreiem Benzol wurde unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser ein trockener Salzsäurestrom bis zur Sättigung eingeleitet, was etwa 1 Stunde dauerte (vgl. auch S. 116, XI). Nach Zusatz von 25 g fein gepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid wurde unter weiterem Rühren und Einleiten eines schwachen Salzsäurestromes 4 Stunden auf 40—50° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Stehen über Nacht in 10prozent. Salzsäure eingetragen, wobei der gebildete dicke Brei unter Erwärmen und Aufschäumen zum größten Teil in Lösung ging. Nach Abdestillieren des Benzols hinterblieb ein auf der wäßrigen Schicht schwimmendes braunes Öl, das in Äther aufgenommen wurde. Beim Schütteln des Ätherauszuges mit konz. Bisulfitlösung schied sich die Bisulfitverbindung schwach gelblich gefärbt ab. Sie wurde in konz. Sodalösung unter Äther zersetzt. Nach Trocknen der ätherischen Lösung über Calciumchlorid und Abdampfen des Äthers blieb der gebildete 2-Fluor-4-(4'-methoxy-phenoxy)-benzaldehyd als gelbes Öl zurück und wurde sofort mit Hippursäure gekuppelt. Die Ausbeute betrug 38%, da neben 12 g unverändertem Ausgangsmaterial 3,7 g Bisulfitverbindung gewonnen wurden.

Fluorthyronin (XXIII), d,l-β-[2-Fluor-4-(4'-oxy-phenoxy)-phenyl]-α-aminopropionsäure

2,6 g des rohen Aldehyds (XXI) wurden mit 2 g Hippursäure, 1 g wasserfreiem Natriumacetat und 13 ccm Essigsäureanhydrid 25 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Beim Erkalten schieden sich aus der klaren gelben Lösung die gelben Nadeln des Azlactons (XXII) ab, die abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und mit Wasser ausgekocht wurden. Die so gewonnenen 1,2 g zeigten den Schmp. 155°. Nachträglich schieden sich aus der Mutterlauge noch 0,4 g weniger

reines Produkt ab, die nach gleicher Aufarbeitung von 118 bis 124° schmolzen. Insgesamt wurden also 1,6 g erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 39%.

1,1 g des Azlactons (XXII) vom Schmp. 155° wurden mit 1 g rotem Phosphor, 10 ccm Essigsäureanhydrid und 10 ccm Jodwasserstoffsäure (1,96) 5 Stunden auf dem Baboblech unter Rückfluß gekocht. Dann wurde heiß durch eine Glasfritte filtriert, das Filtrat mit etwas Natriumbisulfit versetzt und weiterhin aufgearbeitet, wie für die Darstellung des Fluortyrosins auf S. 114 beschrieben ist. Es wurden 0,7 g rein weißes, in feinen verfilzten Nadeln krystallisierendes Fluorthyronin vom Zersp. 263° gewonnen, entsprechend einer Ausbeute von 85%. Die weitere Reinigung erfolgte durch Lösen in verdünnter Schwefelsäure und Wiederausfällen mit konz. Natriumacetatlösung. Der Zersetzungspunkt stieg dabei auf 264,5°.

4,780 mg Subst.: 10,785 mg CO_2, 2,110 mg H_2O. — 3,261 mg Subst.: 0,124 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{15}H_{14}O_4NF$ (291)	Ber. C 61,9	H 4,9	N 4,8
	Gef. „ 61,5	„ 4,9	„ 4,4

III. Fluor-aryl-äthylamine

Fluor-tyramin (XXIV), β-(3-Fluor-4-oxy-phenyl)-äthylamin

1,5 g Fluortyrosin (V) wurden in kleinen Mengen in eine auf 280° erhitzte Schmelze von 5 g Fluoren eingetragen.[30] Unter Kohlensäureentwicklung trat Decarboxylierung ein. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde erkalten gelassen und die Schmelze mehrmals mit verdünnter Salzsäure ausgekocht. Die erhaltene Lösung des salzsauren Tyramins wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen. Das auf vorsichtigen Ätherzusatz sich zunächst ölig ausscheidende Hydrochlorid wurde allmählich fest. Durch Absaugen wurden 0,8 g bräunlich gefärbtes salzsaures Fluortyramin entsprechend einer Ausbeute von 55% gewonnen. Da das salzsaure Salz bei weiterem Umfällen zwar heller, aber nicht rein weiß zu erhalten war, wurde es mit der berechneten Menge Pikrinsäure in absolut alkoholischer konz. Lösung zum Pikrat umgesetzt. Dieses wurde aus Wasser umkrystallisiert und schmolz bei 194,5° (Zers.).

5,031 mg Subst.: 8,180 mg CO_2, 1,610 mg H_2O. — 3,266 mg Subst.: 0,415 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{14}H_{13}O_8N_4F$ (384)	Ber. C 43,8	H 3,4	N 14,6
	Gef. „ 44,3	„ 3,6	„ 14,6

β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin (XXV)

1,2 g m-Fluor-phenylalanin wurden, wie beim Fluortyramin beschrieben, in einer auf 280° erhitzten Schmelze von 4,5 g Fluoren decarboxyliert. Bei gleicher Aufarbeitung wurden 0,8 g salzsaures β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin in glänzenden weißen Krystallen vom Schmp. 233° (nach Sinterung) und in 70 prozent. Ausbeute gewonnen, deren Reinigung durch Umfällen mit wasserfreiem Äther aus alkoholischer Lösung gelang (vgl. dazu S. 127).

m-Fluor-zimtsäure (XXVI)

23 g m-Fluor-benzaldehyd wurden durch etwa 4 stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade unter Rückfluß in 100 g 8 prozent. alkoholischer Ammoniaklösung mit 23,2 g Malonsäure kondensiert.[31]) Ohne daß Lösung erfolgte, bildeten sich Krystallnadeln der m-Fluor-benzalmalonsäure, die sich beim Erhitzen im Röhrchen über 170° zersetzten. Auch beim Erwärmen der Mischung auf dem Wasserbade war schon teilweise Decarboxylierung eingetreten. Zu ihrer Beschleunigung wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand im Ölbad auf 180 bis 190° bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt. Die zurückbleibende schwach gelbliche Schmelze erstarrte zu Krystallen der m-Fluor-zimtsäure, die bei 161° schmolzen. Durch Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol stieg der Schmp. auf 166,5°. Die erhaltenen 15 g entsprachen einer Ausbeute von 49%.

0,1196 g Subst.: 0,2852 g CO_2, 0,0495 g H_2O.

$C_9H_7O_2F$ (166)	Ber. C 65,06	H 4,22	Gef. C 65,04	H 4,63

m-Fluor-hydrozimtsäure (XXVII)

12 g m-Fluor-zimtsäure wurden in verdünnter Natronlauge bis zur eben alkalischen Reaktion gelöst und mit etwa 300 g 2,5 prozent. Natriumamalgam reduziert. Nach etwa 2 stündiger Erwärmung im Wasserbade war alles Amalgam verbraucht.

Die Lösung wurde nach dem Erkalten vom Quecksilber abgegossen, filtriert und unter Kühlung mit Salzsäure angesäuert. Die krystallin ausgeschiedene m-Fluor-hydrozimtsäure vom Schmp. 44,5° wurde durch Destillation im Hochvakuum gereinigt und ging unter 0,4 mm bei 119,2° als farbloses Öl über, das zu strahligen weißen Krystallen vom Schmp. 44,5 bis 46° erstarrte. So wurden 10,7 g in 88prozent. Ausbeute erhalten.

0,1144 g Subst.: 0,2695 g CO_2, 0,0573 g H_2O.

$C_9H_9O_2F$ (168) Ber. C 64,3 H 5,4 Gef. C 64,3 H 5,6

Eine Probe der m-Fluor-hydrozimtsäure wurde durch Kochen mit Natriumbichromat und halbkonz. Schwefelsäure oxydiert. Neben harzigen Produkten wurde m-Fluor-benzoesäure vom Schmp. 124° (aus Wasser umkrystallisiert) erhalten, die keine Schmelzpunktserniedrigung mit reiner m-Fluorbenzoesäure vom Schmp. 124° gab (Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure dagegen 116°).

Amid (XXVIII). 8 g Fluor-hydrozimtsäure wurden mit 40 g Thionylchlorid bis zum Aufhören der Salzsäureentwicklung unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wurde das zurückbleibende rohe Säurechlorid unter guter Kühlung und Rühren in etwa 75 ccm 25prozent. Ammoniaklösung eingetropft. Das m-Fluor-hydrozimtsäureamid schied sich krystallin aus, wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser unter Tierkohlezusatz umkrystallisiert. Es konnten so 6 8 g des Amids in 85prozent. Ausbeute als schöne irisierende Platten vom Schmp. 96,5° gewonnen werden.

0,1127 g Subst.: 8,2 ccm N (22°, 762 mm).

$C_9H_{10}ONF$ (167) Ber. N 8,4 Gef. N 8,4

β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin (XXV) (durch Hofmannschen Abbau)

4,4 g 3-Fluor-hydrozimtsäure-amid wurden unter Rühren und Kühlen mit Eis–Kochsalzmischung allmählich in eine Natriumhypobromitlösung eingetragen, die aus 7,5 g Ätznatron, 4,2 g Brom und 50 ccm Wasser hergestellt war. Nach etwa $^3/_4$ Stunden wurde das Kühlbad entfernt und eine weitere

Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde von Spuren ungelösten Amids abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt, wobei zunächst Trübung, dann Abscheidung gelber Öltropfen eintrat.[31]) Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdampfen des Äthers durch Vakuumdestillation im Wasserstoffstrom ein bis zum letzten Tropfen konstant siedendes farbloses Öl vom $Sdp._{14}$ 87,6° gewonnen. Die in 66prozent. Ausbeute erhaltenen 2,4 g β-(3-Fluor-phenyl)-äthylamin siedeten bei einer zweiten Destillation unter 15 mm bei 87,0°, besaßen einen charakteristischen Amingeruch und zogen an der Luft begierig Kohlensäure an.

0,1200 g Subst: 0,3031 g CO_2, 0,0744 g H_2O. — 0,1790 g Subst.: 15,6 ccm N (23°, 761 mm).

$C_8H_{10}NF$ (139)	Ber. C 69,1	H 7,2	N 10,1
	Gef. „ 68,9	„ 6,9	„ 10,1

Aus der freien Base wurde das salzsaure Salz des 3-Fluorphenyl-äthylamins vom Schmp. 233° (nach Sinterung) dargestellt. Es ergab in Mischung mit dem auf anderen Wege dargestellten Hydrochlorid (vgl. S. 125) keine Schmelzpunktserniedrigung. Als weiteres Derivat wurde mit der berechneten Menge Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 157° erhalten, das durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt werden konnte und analysiert wurde.

0,1023 g Subst.: 13,85 ccm N (26°, 753 mm).

$C_{14}H_{13}O_7N_4F$ (368)	Ber. N 15,2	Gef. N 15,3

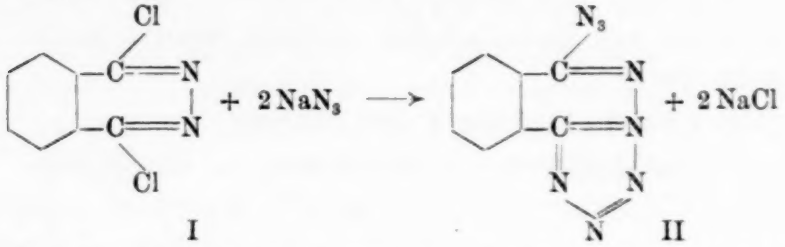
Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Heidelberg

Über die Umsetzung von Dichlor-1,4-phtalazin mit Natriumazid

Von **R. Stollé** und **H. Storch**[1])

(Eingegangen am 15. August 1932)

R. Stollé und A. Netz[2]) haben über die eigenartige Umsetzung von Dibenzhydrazidchlorid mit Natriumazid berichtet. Versuche zur Umsetzung von Chlor-1- (auch Brom-1-)-oxy-4-phtalazin[3]) mit Natrium-, Silber- und Bleiazid unter den verschiedensten Bedingungen führten bislang zu keinem Ergebnis. Das aus Phtalhydrazid[4]) durch Einwirkung von überschüssigem Phosphorpentachlorid zu erhaltende Dichlor-1,4-phtalazin[5]) (I) setzte sich, mit überschüssigem Natriumazid in heißem Alkohol verrührt, quantitativ zu Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 (II) um.



I II

Das gleiche Produkt wird ausgehend vom Dibrom-1,4-phtalazin gewonnen.

---

[1]) H. Storch, Inaug.-Diss. Heidelberg 1923, „Über die Umsetzung von Dichlor-1,4-dichlorphtalazin mit Natriumazid".

[2]) Ber. **55**, 1297 (1922).

[3]) J. Kaiser, „Über die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf sekundäre Säurehydrazide", Inaug.-Diss. Heidelberg 1908.

[4]) Försterling, dies. Journ. [2] **51**, 371 (1895); v. Rothenburg, Ber. **27**, 691 (1894); M. A. Mihailescu u. L. Florescu, Chem. Zentralbl. **1924**, II, 1590; ferner D. Radulescu u. V. Georgescu, Bull. Soc. chim. de France [4] **37**, 881 (1925); Chem. Zentralbl. **1925**, II, 2159.

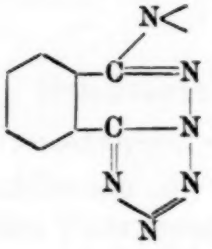
[5]) Inaug.-Diss. Kaiser, S. 21.

Es gelang nicht, auch nicht bei Anwendung niedrig siedender Lösungsmittel, eine Di-azidoverbindung zu fassen.

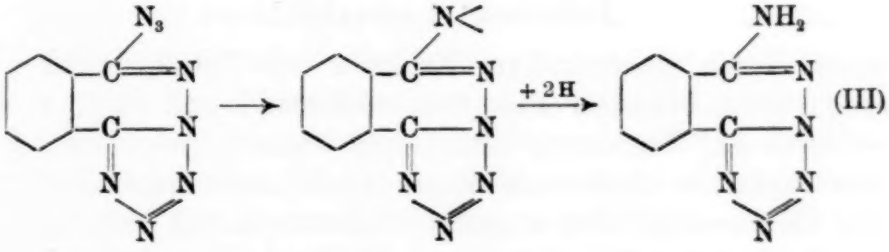
Anderseits blieben auch Versuche, aus der Tetrazoloazidoverbindung (II) eine Bistetrazoloverbindung herzustellen, ohne Erfolg.

Dieses verschiedene Verhalten der beiden Azidogruppen hat sich schon bei der Einwirkung von Natriumazid auf Dibenzhydrazidchlorid[1]) gezeigt und ist auch in Erscheinung getreten bei Versuchen, die R. Stollé mit F. Hanusch zur Untersuchung der Einwirkung von Natriumazid auf Dichlor-2,4-chinazolin und Dichlor-2,3-chinoxalin unternommen hat.

Die Konstitution des Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrids-1,2 (II) wurde einmal durch Abspaltung eines Moleküls Stickstoffwasserstoffsäure mit Natriummethylat oder -äthylat, dann durch Verkochung der Tetrazoloazidoverbindung in Amylalkohol, Xylol oder Tetralin sichergestellt. In diesen Fällen wurde durch Anlagerung von Wasserstoff an den nach Th. Curtius als starr zu bezeichnenden Rest

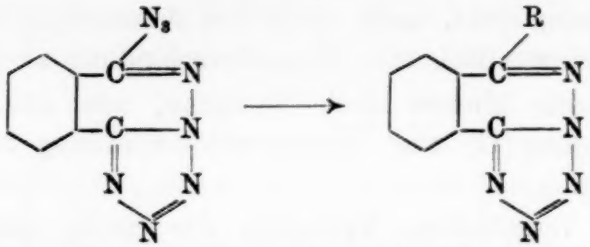


Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 erhalten.



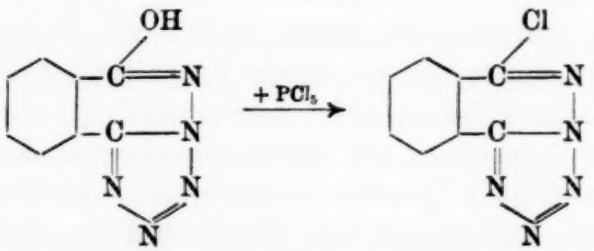
Der Austausch der Azidogruppe in Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 (II) gegen NH_2, OH, OCH_3, OC_2H_5 gelingt leicht.

[1]) Ber. 55, 1302 (1922).



R = NH_2 III, R = OH IV, R = OCH_3 V, R = OC_2H_5 VI,

Aus dem durch Einwirkung von überschüssigem Phosphorpentachlorid auf Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 (IV) zu erhaltenden Tetrazolo-1,2-chlor-4-phtalazindihydrid-1,2 (VII)



VII

entsteht, mit Ammoniak in der Bombe erhitzt, gleichfalls die Aminoverbindung (III).

Versuchsteil

Dichlor-1,4-phtalazin (I)

wurde durch Einwirkung von überschüssigem Phosphorpentachlorid auf Phtalhydrazid gewonnen[1]) und zeigte den im Schrifttum angegebenen Schmp. von 163°.

Dibrom-1,4-phtalazin

wurde durch mehrstündiges Erhitzen von Phtalhydrazid mit etwas überschüssigem Phosphorpentabromid auf 160°, wobei bei etwa 95° Umsetzung einzutreten begann, gewonnen. Die beim Erkalten erstarrende Masse wurde unter guter Kühlung mit Eis zersetzt. Der ungelöst bleibende Anteil lieferte, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose bei 162° schmelzende Nädelchen.

0,2476 g Subst.: 21,1 ccm N (15°, 752 ccm).

$C_8H_4N_2Br_2$ Ber. N 9,73 Gef. N 9,83

[1]) J. Kaiser, Inaug.-Diss. Vgl. auch Chem. Zentralbl. 1929, II, 2503, D.R.P. 481650.

Mäßig in Äther und Alkohol löslich.

Aus den Mutterlaugen konnten in geringer Menge Nädelchen des bei 273° schmelzenden Brom-1-oxy-4-phtalazins gewonnen werden.

0,2134 g Subst.: 23,1 ccm N (14°, 750 mm).

$C_8H_5ON_2Br$ Ber. N 12,45 Gef. N 12,50

Unlöslich in Wasser, löslich in Alkali, wird aus dieser Lösung mit Säuren wieder ausgefällt. Mäßig in Äther, ziemlich schwer, auch in der Hitze, in Alkohol löslich.

Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 (II)

5 g (25 MM) Dichlor-1,4-phtalazin in 300 ccm absolutem Alkohol wurden mit 5 g (75 MM) Natriumazid etwa 3 Stunden unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Die von Kochsalz und überschüssigem Natriumazid getrennte Lösung schied beim Erkalten Nädelchen vom Schmp. 152° ab. Weitere Mengen wurden durch Einengen der Mutterlaugen und Auswaschen der Ausscheidungen mit Wasser gewonnen. Ausbeute fast quantitativ.

0,1817 g Subst.: 0,3012 g CO_2, 0,0312 H_2O. — 0,1014 g Subst.: 46,3 ccm N (13°, 747 mm).

$C_8H_4N_8$	Ber. C 45,28	H 1,89	N 52,83
	Gef. „ 45,22	„ 1,92	„ 52,76

Kaum in heißem Wasser, schwer in Äther, leicht in Alkohol löslich.

Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 entsteht gleicherweise durch Umsetzung von Dibrom-1,4-phtalazin mit Natriumazid in siedendem Alkohol.

Zur Sicherstellung der Zusammensetzung des Einwirkungsproduktes von Natriumazid auf Dichlor- und Dibrom-1,4-phtalazin als Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 wurde die Menge der abspaltbaren Stickstoffwasserstoffsäure bestimmt.

Die Lösung von 2,1 g (10 MM) Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 in absolutem Alkohol wurde mit überschüssiger aus 2 g Natrium und absolutem Alkohol bereiteten Natriumäthylatlösung etwa 5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Aus dem nach Abdunsten des Alkohols verbleibenden Rückstand wurden nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure 0,43 g

(10 MM) Stickstoffwasserstoffsäure (durch Titration bestimmt) mit Wasserdampf übergetrieben.

Aus dem Destillationsrückstand wurde das im folgenden beschriebene Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 vom Schmp. 253° herausgearbeitet.

Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 (IV)

32 g (150 MM) Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 wurden mit einer, aus 23 g (1000 MM) Natrium mit 95 prozent. Äthylalkohol bereiteten Natriumäthylatlösung 8 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Der nach dem Eindunsten verbleibende Rückstand wurde durch Destillation mit verdünnter Schwefelsäure von Stickstoffwasserstoffsäure befreit. Der so erhaltene farblose Krystallbrei wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit Alkohol ausgekocht und getrocknet. Schmp. 253°.

Eine aus viel Alkohol umkrystallisierte Probe stellt Blättchen dar, die bei 258° unter lebhafter Gasentwicklung und Braunfärbung schmelzen.

0,2106 g Subst.: 0,3950 g CO_2, 0,0512 g H_2O. — 0,1232 g Subst.: 39,6 ccm N (15°, 755 mm).

$C_8H_5ON_5$	Ber. C 51,34	H 2,67	N 37,43
	Gef. „ 51,17	„ 2,72	„ 37,21

Wenig in heißem Wasser, nicht in Äther, schwer in der Hitze, kaum in der Kälte in Alkohol, etwas leichter in heißem Eisessig löslich. Wird aus der Lösung in Soda oder Natronlauge durch Säuren wieder ausgefällt. Die alkoholische Lösung von Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 liefert mit konz. wäßriger Silbernitratlösung einen Krystallbrei von feinen Prismen, der nach dem Absaugen, Auswaschen und Trocknen ein beim Erhitzen auf dem Spatel lebhaft verbrennendes Pulver darstellt.

Versuche, Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 durch Alkali zu spalten, blieben erfolglos.

Durch Erhitzen der Verbindung im Rohr mit konz. Salzsäure wurden unter offenbar nicht glattem Zerfall Phtalhydrazid, Phtalsäure und Stickstoff gebildet.

Die beim Kochen mit Essigsäureanhydrid entstehende Acetylverbindung stellt Nädelchen vom Schmp. 165° dar. Die Acetylgruppe ist außerordentlich leicht abspaltbar.

Tetrazolo-1,2-methoxy-4-phthalazindihydrid-1,2 (V)

Eine Aufschlämmung von 5,3 g (25 MM) Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 in 100 ccm absolutem Methylalkohol wurde mit einer aus 0,6 g (25 MM) Natrium und 10 ccm Methylalkohol bereiteten Natriummethylatlösung 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Der nach dem Absaugen verbleibende Rückstand wurde mit Wasser ausgewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Rechteckige Täfelchen, die bei 211° schmelzen.

Ausbeute etwa 80%.

0,2063 g Subst.: 62,2 ccm N (14°, 750 mm).

$C_9H_7ON_5$ Ber. N 34,83 Gef. N 34,82

Nicht in Wasser und Alkali, wenig in Äther und mäßig in heißem Alkohol löslich.

Wird durch Kochen mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge leicht unter Bildung von Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 verseift.

Tetrazolo-1,2-äthoxy-4-phtalazindihydrid-1,2 (VI)

wurde entsprechend der Methoxyverbindung durch Kochen von Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 mit der berechneten Menge alkoholischer Natriumäthylatlösung gewonnen. Prismen vom Schmp. 187°.

0,1334 g Subst.: 37,4 ccm N (14°, 749 mm).

$C_{10}H_9ON_5$ Ber. N 32,56 Gef. N 32,51

Nicht in Wasser, wenig in Äther, gut in heißem Alkohol löslich. Durch Kochen mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge leicht verseifbar.

Tetrazolo-1,2-chlor-4-phtalazindihydrid-1,2 (VII)

10 g (etwa 50 MM) Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 wurden mit 20 g (etwa 100 MM) fein gepulvertem Phosphorpentachlorid in einem dickwandigen Kolben mit Vorlage durch Schütteln innig gemischt und mehrere Stunden auf etwa 140° erhitzt.[1])

[1]) Die Temperatur darf wohl nicht zu sehr gesteigert werden, denn bei einem Versuche erfolgte Explosion unter Zertrümmerung der Gefäße.

Das flüssige, beim Erkalten krystallinisch erstarrende Reaktionsprodukt wurde nach Überschichten mit Äther unter guter Kühlung mit Eis versetzt. Der ungelöst bleibende Anteil stellte, aus Eisessig umkrystallisiert, farblose Nädelchen dar, die bei 195° unter Gasentwicklung schmelzen. Kleine Mengen konnten dann noch aus dem mit Sodalösung gewaschenen und über Glaubersalz getrockneten Ätherauszug gewonnen werden.

0,1564 g Subst.: 46,1 ccm N (16°, 756 mm). — 0,2130 g Subst.: 0,1490 g AgCl.

$C_8H_4N_5Cl$	Ber. N 34,07	Cl 17,26
	Gef. „ 34,01	„ 17,28

Nicht in Wasser, wenig in Äther und heißem Alkohol, leichter in heißem Eisessig löslich.

Tetrazolo-1,2-chlor-4-phtalazindihydrid-1,2 liefert bei mehrstündigem Verrühren mit überschüssigem Natriumazid in Alkohol bei Siedehitze quantitativ Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2.

Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 (III)

Die Lösung von 10,6 g (50 MM) Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 in 100 ccm Tetralin lieferte, am Rückflußkühler auf etwa 200° erhitzt, schon innerhalb 10 Minuten die für 50 MM (rund 1200 ccm) berechnete Menge Stickstoff.

Der ungelöste Anteil wurde durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle in langen seidenglänzenden Nadeln vom Schmp. 305° rein erhalten. Weitere Mengen wurden aus der Tetralinlösung durch Eindampfen im Vakuum und Behandeln des rotbraunen Rückstandes mit Äther gewonnen. Gesamtausbeute etwa 85%.

0,1756 g Subst.: 0,3322 g CO_2, 0,0548 g H_2O. — 0,0835 g Subst.: 32,7 ccm N (14°, 750 mm).

$C_8H_6N_6$	Ber. C 51,61	H 3,22	N 45,16
	Gef. „ 51,61	„ 3,49	„ 45,21

Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 ist kaum, auch in der Hitze, in Wasser, Äther, Chloroform, Benzol und Xylol, mäßig in Alkohol löslich.

In schlechterer Ausbeute wurde Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 beim Verkochen von Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 in Amyläther oder Xylol gewonnen;

die letzteren geben offenbar schwerer Wasserstoff ab als Tetralin.

Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 entsteht auch beim Erhitzen von Tetrazolo-1,2-chlor-4-phtalazindihydrid-1,2 mit wäßrig-alkoholischem Ammoniak im Bombenrohr auf etwa 150°, andererseits aus Tetrazolo-1,2-azido-4-phtalazindihydrid-1,2 unter den gleichen Bedingungen, wobei im letzteren Fall auch die Bildung von Tetrazolo-1,2-oxy-4-phtalazindihydrid-1,2 vom Schmp. 264° in fast gleicher Menge festgestellt wurde.

Bei der Einwirkung von Chlor auf eine Aufschlämmung von Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 in Natriumbicarbonatlösung unter Ausschluß von Sonnenlicht bei 0° entsteht ein gelber, nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 249° schmelzender Körper, der chlorhaltig ist, auf dem Spatel schnell erhitzt, verpufft und wohl einen Mono- oder Dichloraminabkömmling darstellt, da er beim Eintragen in wäßrige Jodkalilösung Jod abscheidet.[1]) Die nähere Untersuchung ebenso wie die des bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 entstehenden Körpers steht noch aus.

Tetrazolo-1,2-diacetylamino-4-phtalazindihydrid-1,2

Tetrazolo-1,2-amino-4-phtalazindihydrid-1,2 wurde mit überschüssigem Essigsäureanhydrid längere Zeit am Rückflußkühler erhitzt. Die sich beim Erkalten abscheidenden derben Krystalle stellten, aus viel Alkohol umkrystallisiert, feine gelbliche Nadeln der Monoacetylverbindung dar, die sich bei 260° zersetzen. Nur geringe Ausbeute.

0,2217 g Subst.: 0,4211 g CO_2, 0,0783 g H_2O. — 0,0388 g Subst.: 12,3 ccm N (11°, 740 mm).

$C_{10}H_8ON_6$	Ber. C 52,63	H 3,51	N 36,84
	Gef. „ 51,82	„ 3,95	„ 36,61

Nicht in Äther, schwer auch in der Hitze in Alkohol, gut in Eisessig löslich.

---

[1]) Die Untersuchung des mehrere Jahre aufbewahrten Halogeneinwirkungsproduktes zeigte, daß unter Abgabe von Chlor und Bildung eines höher schmelzenden Körpers Zersetzung stattgehabt hatte, so daß auch diesbezüglich Nachprüfung erforderlich ist.

Der nach dem Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrids im Vakuum verbleibende Rückstand, die Hauptmenge des Reaktionsproduktes darstellend, liefert nach dem Auswaschen mit Äther, aus Alkohol umkrystallisiert, derbe Nadeln, die bei 191° unter Braunfärbung und Gasentwicklung schmelzen.

0,1837 g Subst.: 0,3546 g CO_2, 0,0715 g H_2O. — 0,1049 g Subst.: 28,3 ccm N (12,5°, 739 mm).

$C_{12}H_{10}O_2N_6$	Ber.	C 53,33	H 3,70	N 31,11
	Gef.	„ 52,66	„ 4,36	„ 30,88

Nicht in Wasser und Äther, gut in heißem Alkohol und Eisessig löslich, geht beim Erwärmen mit wäßrigem Alkali in Lösung, wohl unter Abspaltung einer Acetylgruppe.

Die schlecht stimmenden Kohlenstoffwerte dürften, wie auch bei der Monoacetylverbindung, auf die Bildung schwer verbrennlicher stickstoffhaltiger Kohle zurückzuführen sein.

Mitteilung aus dem Laboratorium für organische Chemie
der Universität Cluj

Synthesen in der Homoneurinreihe

Von **Eugen Macovski** und **Eugen Ramontianu**

(Eingegangen am 26. August 1932)

Das Allyl-trimethyl-ammonium-jodid (I) wird durch die Anlagerung von Allyl-jodid an Trimethylamin gebildet.[1]) Da die entsprechende Base (II) ein Homologes des Neurins [Vynil-trimethyl-ammonium-hydroxyd (III)] darstellt, so hat sie die Benennung „Homoneurin" bekommen.[2])

I $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}N(CH_3)_3J$ II $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}N(CH_3)_3OH$

III $CH_2{=}CH{-}N(CH_3)_3OH$

Die physiologische Wirkung des Homoneurins hat zum erstenmal H. Meyer[3]) studiert; er hat feststellen können, daß die Wirkung des Homoneurins „eine wesentlich andere, und zwar bei weitem weniger giftige ist, als die des CH_2-ärmeren Neurins". „Anregung der Drüsensekretion, Lähmung der quergestreiften Muskeln (curareartige Wirkung), Tod durch Lähmung des Zwerchfells", das ist das kurz beschriebene Homoneurinvergiftungsbild.

Es wäre zu erwarten, daß die Anlagerung von Allyl-jodid an Pyridin, Chinolin, Isochinolin usw. zu den betreffenden

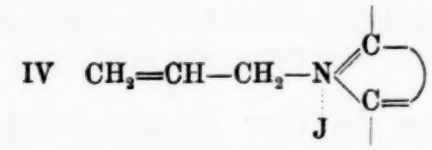
---

[1]) J. Weiss (E. Schmidt), Ann. Chem. 268, 147 (1892); A. Partheil (E. Schmidt), Ann. Chem. 268, 153 (1892); H. u. A. Malbot, Bull. Soc. chim. (III) 7, 138 (1892); H. Emde, Archiv der Pharmazie 247, 376 (1909).

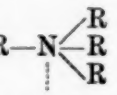
[2]) R. Hunt u. R. Renshaw, Journ. Pharmakol. exp. Terapeutics 37, 193—202 (1929).

[3]) H. Meyer (in der Arbeit von J. Weiß), Ann. Chem. 268, 301 (1892).

heterocyclischen Homoneurinjodiden führen wird (schematische Formel IV), und daß diese Verbindungen dem Homoneurin analoge physiologische Wirkung besitzen werden.

IV 

Wenn wir aber den Valenzfeldbau der Stickstoffatome dieser Verbindungen (V) mit jenem des Homoneurin-Stickstoffatoms (VI) vergleichen, so können wir leicht zum Schluß kommen,

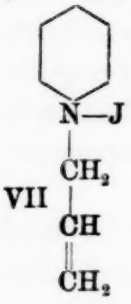
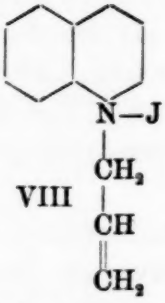
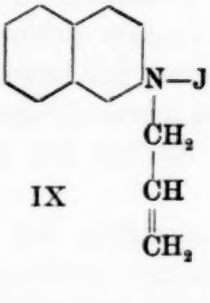
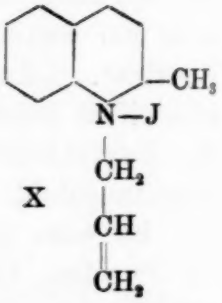
V VI 

daß diese strukturellen Unterschiede sich auf das physiologische Verhalten der heterocyclischen Homoneurine auswirken werden.

Die heterocyclischen Homoneurine sind ziemlich wenig erforscht, besonders vom Standpunkte der Physiologie.

Deshalb haben wir uns entschlossen, eine Reihe dieser Verbindungen darzustellen, um sie einer systematischen chemischen und physiologischen Forschung zu unterwerfen.

Es wurden vorläufig folgende Substanzen dargestellt: Pyridinhomoneurin-jodid (VII)[1]), Chinolinhomoneurin-jodid (VIII)[2]), Isochinolinhomoneurin-jodid (IX) und Chinaldinhomoneurin-jodid (X).

VII  VIII  IX  X 

Die physiologischen Vorprüfungen haben gezeigt, daß alle diese Verbindungen ziemlich aktiv sind und gewisse Sonderheiten in ihrer physiologischen Wirkung gegenüber dem Homo-

---

[1]) Diese Verbindung war von O. Magidson u. G. Menschikoff 1926 zum erstenmal dargestellt. (Vgl. Anm. 2, S. 139.)

[2]) A. Pictet hat diese Verbindung noch im Jahre 1882 beschrieben. (Vgl. Anm. 1, S. 140.)

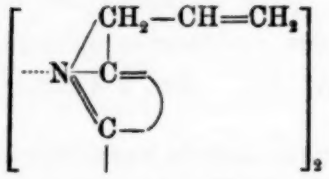
neurin zeigen. Die Ergebnisse des physiologischen Studiums werden in einer nächsten Arbeit berichtet.[1])

Alle diese heterocyclischen Homoneurine sind feste, schön krystallisierbare, wasserlösliche Körper, die aus Alkohol gut krystallisieren; die Halogenatome sind in der wäßrigen Lösung ionisiert, was eine bequeme volumetrische Halogenbestimmung erlaubt; dazu wird die wäßrige Lösung der Substanz mit einem Überschuß an $AgNO_3$-Lösung versetzt, mit wenig konz. HNO_3 angesäuert und das nicht verbrauchte Silber titrimetrisch nach Volhard bestimmt.

Um alle diese Verbindungen noch besser zu charakterisieren, wurden ihre Hexachloroplatin-Komplexe dargestellt.

Dazu müssen aber die Jodide in die betreffenden Chloride verwandelt werden, was mit Hilfe von frisch gefälltem AgCl leicht gelingt (vgl. Versuchsteil); man versetzt deren wäßrige Lösung mit der wäßrigen Lösung von H_2PtCl_6: die Komplexverbindungen werden sofort niedergeschlagen.

Die Hexachloroplatinverbindungen besitzen die allgemeine Formel XI, sind nicht allzu schwer in Wasser löslich, unlöslich in üblichen organischen Solventien, und sind gelblich-rosa gefärbt.

XI $[PtCl_6]$ 

Alle beschriebenen heterocyclischen Homoneurine addieren leicht Brom. Über die Eigenschaften und den chemischen Bau dieser Halogenabkömmlinge, welche gewisse Sonderheiten zeigen, wird später berichtet.

Versuchsteil

Pyridinhomoneurin-jodid (Allyl-pyridinium-jodid), $C_8H_{10}NJ$ (III)

Diese Verbindung wurde nach den Angaben von O. Magidson und G. Menschikoff[2]) dargestellt. Wir fanden den Schmp. 108–109°, während die Autoren 102,5—104,5° angeben.

---

[1]) Die physiologischen Vorprüfungen wurden im Laboratorium für Physiologie von Herrn Prof. I. Nitzescu durchgeführt.

[2]) O. Magidson u. G. Menschikoff, Ber. **59**, 1211 (1926).

78,5 mg Subst. verbrauchen 6,378 ccm 0,05 n-$AgNO_3$.

$C_8H_{10}NJ$ Ber. J 51,42 Gef. J 51,59

Di-pyridinhomoneurin-hexachloroplatinat, $C_{16}H_{20}N_2PtCl_6$

Eine wäßrige Lösung von Pyridinhomoneurin-jodid wird mit überschüssigem, frisch gefälltem AgCl geschüttelt, bis eine kleine abfiltrierte Probe der Flüssigkeit keine Jodreaktion ($K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, Stärke) mehr gibt. Dann wird das Halogensilber abfiltriert und die Flüssigkeit (welche den Pyridinhomoneurinchlorid enthält) mit wäßrigem H_2PtCl_6 versetzt. Der Hexachloroplatinkomplex scheidet sich sofort als ein feinkrystallinisches, hell-gelblich rosafarbiges Pulver aus; es wird abgesaugt und mit Alkohol und Wasser gewaschen. Schmelzpunkt 200—201° u. Z.

73,9 mg Subst.: 22,2 mg Pt.

$C_{16}H_{20}N_2PtCl_6$ Ber. Pt 30,08 Gef. 30,04

Chinolinhomoneurin-jodid (Allyl-chinolinium-jodid), $C_{12}H_{12}NJ$ (VIII)

wurde nach den Angaben von A. Pictet[1]) dargestellt. Schmelzpunkt 177,5°. (Die Schmelze ist tiefrot gefärbt.)

68,1 mg Subst. verbrauchen 4,550 ccm 0,05 n-$AgNO_3$.

$C_{12}H_{12}NJ$ Ber. J 42,72 Gef. J 42,42.

Di-chinolinhomoneurin-hexachloroplatinat, $C_{24}H_{24}N_2PtCl_6$

Man verfährt genau wie bei der Darstellung der entsprechenden Pyridinhomoneurinverbindung. Das hellorange gefärbte Pulver schmilzt bei 208—209° u. Z.

90,9 mg Subst.: 23,9 mg Pt.

$C_{24}H_{24}N_2PtCl_6$ Ber. Pt 26,06 Gef. Pt 26,30

Isochinolinhomoneurin-jodid (Allyl-isochinolinium-jodid), $C_{12}H_{12}NJ$ (IX)

1,5 g Isochinolin und 2 g frisch destilliertes Allyl-jodid geben nach dem Vermischen eine homogene Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit trübe wird und sich zu erwärmen beginnt. Ein starkes Erwärmen ist zu vermeiden. Die viscöse Masse

[1]) A. Pictet, Compt. rend. 95, 301 (1882).

wird bald krystallinisch, besonders wenn man sie mit einem Glasstab reibt. Die wäßrige Lösung wird von den Verunreinigungen abfiltriert und auf dem Wasserbade bis zum Trocknen verdampft. Die zurückbleibende dicke, gelbe Flüssigkeit erstarrt bald krystallinisch. Die Umkrystallisierung aus Alkohol gelingt schwer, weil die Verbindung in Alkohol leicht löslich ist und durch Ätherzusatz ölig abgeschieden wird.

Hellgelbe Krystalle, die bei 78° schmelzen. (Die Substanz ist noch unrein.)

86,5 mg Subst. verbrauchen 5,838 ccm 0,05 n-$AgNO_3$.

$C_{12}H_{12}NJ$ Ber. J 42,72 Gef. J 42,85

Di-isochinolinhomoneurin-hexachloroplatinat, $C_{24}H_{24}N_2PtCl_6$

Man verfährt genau wie bei der Darstellung der entsprechenden Pyridinhomoneurinverbindung. — Hellgelb-rosa Pulver; Schmp. 175° u. Z.

72,7 mg Subst.: 18,7 mg Pt.

$C_{24}H_{24}N_2PtCl_6$ Ber. Pt 26,06 Gef. Pt 25,73

Chinaldinhomoneurin-jodid (Allyl-chinaldinium-jodid), $C_{13}H_{14}NJ$ (X)

3 g Chinaldin und 3,5 g frisch destilliertes Allyl-jodid. Beide Flüssigkeiten sind vollkommen mischbar. Nach einiger Zeit findet man die ganze Masse krystallinisch erstarrt. Die Reinigung erfolgt wie bei der entsprechenden Isochinolinhomoneurinverbindung. Aus Alkohol umkrystallisiert; feine gelbe Krystalle mit dem Schmp. 196°.

99,8 mg Subst. verbrauchen 6,350 ccm 0,05 n-$AgNO_3$.

$C_{13}H_{14}NJ$ Ber. J 40,83 Gef. J 40,39

Di-chinaldinhomoneurin-hexachloroplatinat, $C_{26}H_{28}N_2PtCl_6$

Darstellung wie die der entsprechenden Pyridinhomoneurinverbindung. Hellgelb-rosa Pulver, das bei 194—195° u. Z. schmilzt.

34,85 mg Subst.: 8,80 mg Pt.

$C_{26}H_{28}N_2PtCl_6$ Ber. Pt 25,11 Gef. Pt 25,25

Mitteilung aus der Chemisch-Technischen Reichsanstalt Berlin

Gefahrlose Darstellung von Dichloracetylen als Vorlesungsversuch

Von **L. Metz**

(Eingegangen am 15. September 1932)

Über die Darstellung von Dichloracetylen ist in jüngster Zeit mehrfach berichtet worden. Durch Auftropfen von Trichloräthylen auf entwässertes Kaliumhydroxyd, das in einem elektrischen Ofen auf 130° erhitzt wird, konnten Ott, Ottemeyer und Packendorff[1]) die gefährliche Verbindung in 65prozent. Ausbeute gewinnen. Einen anderen Weg schlugen gleichzeitig Straus, Kollek und Heyn[2]) ein, die das Dichloracetylen durch Einleiten von Acetylen in Kaliumhypochloritlösung, also durch unmittelbare Substitution, herstellten. Bei der Darstellung nach Ott und Mitarbeitern ist eine genaue Einhaltung der Versuchstemperatur erforderlich, damit eine Entzündung bzw. Explosion des Dichloracetylens im Reaktionsrohr infolge lokaler Überhitzung nicht eintritt. Da die Chlorwasserstoffabspaltung aus dem Trichloräthylen aber unter beträchtlicher Wärmeentwicklung vor sich geht, ist die Konstanthaltung der Temperatur mit einigen Schwierigkeiten verbunden. In einer späteren Abhandlung haben Ott und Packendorff[3]) bezüglich der Darstellung des Dichloracetylens noch bemerkt, daß bei Verwendung von reinem Kaliumhydroxyd stets Entzündungen und Explosionen auftreten, die aber ausbleiben sollen, wenn dem Kaliumhydroxyd einige Prozente an Silicat (Wasserglas) zugesetzt werden. Bei Versuchen des Verfassers zur Darstellung des Dichloracetylens wurden jedoch

[1]) E. Ott, W. Ottemeyer u. K. Packendorff, Ber. **63**, 1941 (1930).

[2]) F. Straus, L. Kollek u. W. Heyn, Ber. **63**, 1875 (1930).

[3]) E. Ott u. K. Packendorff, Ber. **64**, 1324 (1931).

auch bei Verwendung silicathaltigen Ätzkalis mehrfach Entzündungen im Reaktionsrohr beobachtet.

Die von Straus und Mitarbeitern angegebene Umsetzung zwischen Acetylen und Hypochlorit verläuft sehr langsam und führt häufig nur zu sehr geringen Ausbeuten an Dichloracetylen, während die analoge Darstellung von Dibromacetylen aus Acetylen und Hypobromitlösung glatt vor sich geht und als eine äußerst bequeme Herstellungsmethode für diese Verbindung zu empfehlen ist.

Gelegentlich einer mit F. Lenze durchgeführten Untersuchung über die Explosionsfähigkeit von Systemen aus unedlen Metallen und Halogenkohlenwasserstoffen[1]) konnte der Nachweis erbracht werden, daß aus 1,1,2,2-Tetrachloräthan und Kalium bzw. Kaliumhydroxyd neben Trichloräthylen kleinere Mengen Dichloracetylen entstehen. Die Dichloracetylenbildung erfolgt dabei offenbar in gekoppelter Reaktion unter Ausnutzung der bei der Abspaltung des ersten Mols Chlorwasserstoff freiwerdenden Wärmemenge. Vorher hatte bereits Sastry[2]) auf die stürmische Zersetzung beim Erhitzen von Tetrachloräthan mit Kaliumhydroxyd unter Bildung eines selbstentzündlichen Gases hingewiesen, das er allerdings für das Monochloracetylen hielt.

Die Umsetzung von Kaliumhydroxyd mit Tetrachloräthan kann in mit Xylol verdünnter Lösung bei Einhaltung bestimmter Bedingungen nun so geleitet werden, daß eine Entzündung bzw. Explosion des entstehenden Dichloracetylens in der Apparatur nicht eintritt. In der nachfolgend beschriebenen Weise lassen sich die selbstentzündlichen Eigenschaften des Dichloracetylens gefahrlos und sehr anschaulich demonstrieren:

In einem Jenaer Weithals-Rundkolben (100 ccm Inhalt) werden 30 ccm chlorwasserstofffreies Tetrachloräthan (rund 47 g) mit 30 ccm Xylol verdünnt und zu dem Gemisch 16 g durch Schmelzen im Nickeltiegel entwässertes Kaliumhydroxyd hinzugegeben. Das Kölbchen ist mit einem dreifach durchbohrten Gummistopfen verschlossen. Durch die eine Bohrung führt ein rechtwinklig gebogenes Rohr zum Durchleiten von Stickstoff, die zweite Bohrung trägt ein Thermometer, während durch die dritte Bohrung ein aufsteigender Kühler (60 cm Mantellänge)

---

[1]) F. Lenze u. L. Metz, Ztschr. ges. Schieß- u. Sprengstoffwesen 27, 255 (1932).

[2]) S. G. Sastry, Journ. Soc. chem. Ind. 35, 450 (1916).

geführt ist. An den Kühler schließen sich zwei Vorlagen (Fraktionskölbchen von etwa 100 ccm Inhalt) an, von denen die erste leer und die zweite zur Hälfte mit Wasser gefüllt ist. Vor Beginn des Versuches wird mit Hilfe von Stickstoff die Luft aus der Apparatur vertrieben. Nun erhitzt man unter weiterem Durchleiten von Stickstoff (Strömungsgeschwindigkeit 3 Blasen/sec) mit einer kleinen Bunsenflamme den Kolben vorsichtig in der Weise, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch innerhalb von $2^1/_2$—3 Minuten auf 80° steigt. (Langsameres Erhitzen ist zu vermeiden, da sonst nur wenig Dichloracetylen gebildet wird; bei schnellerem Erwärmen tritt leicht eine Entzündung im Kühlrohr ein, ohne daß es dabei aber zu einer Explosion kommt.) Unter starkem Aufblähen des Kaliumhydroxyds setzt von 80° ab die Umsetzung ziemlich lebhaft ein. Man entfernt bei Erreichung dieser Temperatur die Flamme, bringt rasch einen größeren Trichter mit Abfluß unter den Kolben und läßt bei etwa 85° Kühlwasser auf den Kolben fließen. Die Wasserzufuhr wird so geregelt, daß die Temperatur 95—100° nicht übersteigt. Die Bildung von Dichloracetylen macht sich durch ein plötzliches Auftreten weißer Nebel (bei etwas über 90°) im Kühlrohr und in den Vorlagen bemerkbar. Wenige Minuten später entzündet sich das mit Stickstoff abgehende Dichloracetylen beim Austreten aus der zweiten (Wasser-) Vorlage. Bei geeigneter Einstellung des Stickstoffstromes (etwa drei Blasen/sec) tritt sogleich wieder ein Erlöschen des ausströmenden Gases ein, das sich im nächsten Augenblick beim Zusammentreffen mit dem Luftsauerstoff wieder aufs neue entzündet usw. Ein Zurückschlagen der Flamme in das Reaktionsgefäß wird durch die erwähnte Wasservorlage vermieden.

Nach dem Absinken der Temperatur des Kolbeninhaltes unter 80° kann die Kühlung abgestellt werden. Nachdem das ausströmende Gasgemisch nicht mehr zur Entzündung kommt, leitet man noch $^1/_2$ Stunde lang Stickstoff durch die Apparatur und kann sie nach dieser Zeit ohne Gefahr auseinander nehmen.

Die übelriechenden und giftigen Verbrennungsprodukte des Dichloracetylens (u. a. Phosgen!) machen die Ausführung des Versuches in einem Abzug notwendig.

Berichtigung

zu der Arbeit „Die Rosenmundsche Aldehydsynthese in der Pyridinreihe" von Roderich Graf.

Bedauerlicherweise versäumte ich in meiner obengenannten Arbeit[1]) in der Fußnote 3, S. 177 die Arbeit von E. Späth und H. Spitzer, Ber. 61, 2202 (1928) zu zitieren. Durch die Art meiner Schreibweise sollte durchaus nicht der Eindruck erweckt werden, daß die Priorität der Auffindung aller drei Pyridincarbonsäurechloride für H. Meyer und R. Graf beansprucht wird.

[1]) Dies. Journ. [2] **134**, 177 (1932).